

EEG-UNTERSUCHUNGEN
UND PSYCHODIAGNOSTISCHE
TESTS NACH LORMETAZEPAM
UND DIAZEPAM

Tassilo Eisenstein

*Dess
München
1986*

Aus der Anaesthesiesteilleung (Vorstand: Prof.Dr. A. Doenicke)
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof.Dr. L. Schweiberer)

EEG-UNTERSUCHUNGEN UND PSYCHODIAGNOSTISCHE TESTS
NACH LORMETAZEPAM UND DIAZEPAM

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität München

vorgelegt

von

Tassilo Eisenstein

aus

München

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke
Prof. Dr. J. Kugler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. L. Schweiberer

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Mai 1986

EEG-Untersuchungen und psychodiagnostische Tests nach
Lormetazepam und Diazepam

Inhaltsverzeichnis:

1.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG.....	1
2.	PHARMAKA	
2.1.	Diazepam.....	3
2.2.	Lormetazepam.....	4
2.3.	Lorazepam.....	6
3.	VERSUCHSANORDNUNG	
3.1.	Art der Studie.....	7
3.2.	Versuchspersonen.....	7
3.3.	Verwendete Substanzen.....	7
3.4.	Randomisierung und Dosisgruppen.....	8
3.5.	Registrierte Meßgrößen.....	8
3.5.1.	EEG.....	8
3.5.2.	Frequenzanalyse.....	10
3.5.3.	Blutdruck, Herzfrequenz.....	10
3.5.4.	Psychodiagnostische Tests, motorische Leistung und subjektives Befinden.....	10
3.5.5.	Injektionsschmerz u. Venenreizung.....	10
4.	VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	
4.1.	Versuchsbeginn, Probandenaufklärung.....	11
4.2.	Anamnese.....	11
4.3.	Erste Testserie.....	11
4.3.1.	Beschwerdeliste.....	11
4.3.2.	Zahlen-Symbol-Test.....	11
4.3.3.	d ₂ -Test.....	12
4.3.4.	Befindlichkeitstest nach Zerssen.....	12
4.3.5.	Wiener Reaktionsgerät.....	12

4.3.6.	Motorische Leistungsserie.....	13
4.3.7.	<u>K</u> onzentrations- <u>L</u> eistungs- <u>T</u> est nach Düker.....	13
4.4.	Anbringung der Ableitelektroden und sonstigen Meßeinrichtungen an liegenden Probanden.....	14
4.5.	Legen der Venenkannüle.....	15
4.6.	Beginn der Aufzeichnung.....	15
4.7.	Modifizierter Zeitablauf ab VP 15.....	15
4.8.	Injektion.....	16
4.9.	Blutdruck, Herzfrequenz, EEG-Aufzeichnung.....	16
4.10.	Wecken und 2. Testserie.....	17
4.11.	Verlängerte Schlafdauer bei 8 Probanden.....	17
4.12.	3. Testserie und Dokumentation der Venenreizung.....	17
5.	STATISTIK.....	19
6.	DOKUMENTATION	
6.1.	EEG.....	20
6.2.	Testergebnisse.....	22
6.3.	Herzfrequenz und Blutdruck.....	22
6.4.	Venenreizungstogen.....	22
7.	ERGEBNISSE	
7.1.	EEG-Auswertung.....	23
7.1.1.	Samles mit Legenden.....	23
7.1.2.	Einzel-VSG.....	28
7.1.3.	Darstellung in Dekaden.....	28
7.1.4.	VSG-Mittelwertkurve mit Standardabweichung.....	33
7.1.5.	Mittelwerte der Dekaden.....	36
7.1.6.	Vergleich der Mittelwert-VSG.....	37
7.1.7.	Mittelwert-VSG bis $\bar{t}_c$ mit Streuung.....	39
7.1.8.	Mittlere Latenzzeit.....	42
7.1.9.	Mittlere Einschlafzeit.....	42
7.1.10.	Mittlere Dauer der hypnotischen Wirkung.....	42
7.1.11.	Verteilungsprofile der Schlafstadien.....	44
7.1.12.	Relative hypnotische Gesamtwirkung (Flächen).....	44
7.1.13.	Prüfstatistische Untersuchung.....	46

7.1.14.	Graphoelemente.....	48
7.2.	Auswertung der psychodiagnostischen Tests.....	48
7.2.1.	K-L-Test nach Düker, d ₂ -Test, Zahlensymboltest, Wiener Reaktionsgerät und Motorische Leistungs- serie.....	50
7.2.2.	Befindlichkeitstest nach Zerssen.....	51
7.2.3.	Beschwerdeliste.....	54
7.3.	Messung der Nebenwirkungen.....	54
7.3.1.	Venenreizung.....	54
7.3.2.	EKG, Blutdruck.....	57
8.	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	
8.1.	EEG-Auswertung.....	58
8.2.	Psychodiagnostische Tests.....	60
8.3.	Nebenwirkungen.....	60
9.	SUMMARY	61
10.	ANHANG	62
11.	LITERATUR-VERZEICHNIS	108

LEBENS LAUF

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

In den letzten Jahren erfreuen sich Benzodiazepinderivate zunehmender Beliebtheit in der Anästhesie. In Abhängigkeit von der Dosis und Potenz haben sie einen sedierenden bis hypnotischen Effekt, außerdem anxiolytische, antikonvulsive und muskelrelaxierende Wirkung (1,17,24). Diese pharmakologischen Eigenschaften machen sie vielfach zur Prämedikation und Narkoseeinleitung einsetzbar (19).

Das älteste aller Benzodiazepine, das seit 1961 im Handel befindliche Diazepam, setzte in den vergangenen Jahren die verstärkte Suche nach weiteren Benzodiazepinabkömmlingen in Bewegung. Zweck dieses Forschungszweiges war und ist es, das Wirkungsspektrum zu optimieren, bzw. die eine oder andere Wirkung schwerpunktmäßig herauszufiltern und die Nebenwirkungen zu vermindern, bzw. zu beseitigen (9,10,26).

Zur Beurteilung der hypnotischen Wirkung ist die EEG-Aufzeichnung die Methode der Wahl, da nur durch sie die Dauer bis zum Wirkungseintritt, Schlaf-tiefe und -dauer und Schlaf-rhythmik exakt gemessen werden können (32,33). Den Benzodiazepinderivaten ist ein gewisser "hang-over"-Effekt gemeinsam, d.h., in hypnotischen Dosen verabreicht, können sie über die eigentliche Schlafwirkung hinaus eine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit bewirken. Da Benzodiazepine häufig auch bei ambulanten Patienten zu diagnostischen und anderen Kurz-eingriffen eingesetzt werden, ist eine Beurteilung der Ein-schränkung der Leistungsfähigkeit kurz nach einer einmaligen Dosis wichtig. Diese läßt sich mit geeigneten psychodiagno-stischen Testmethoden erfassen. Ferner haben Benzodiazepine gemeinsam, daß sie aufgrund ihrer physikochemischen Eigen-schaften nur unter Zuhilfenahme von Lösungsvermittlern in stabile Lösungen gebracht werden können (13,26,28,35). Diese Lösungsvermittler verursachen bei intravenöser Applikation in manchen Fällen Injektionsschmerz und/ oder mehr oder we-niger stark ausgeprägte Venenreizung (10,11,25,31,38).

Das Prüfergebnis neu entwickelter Pharmaka enthält nur dann Aussagekraft, wenn deren Wirkungen und Nebenwirkungen mit denen älterer Präparate verglichen werden. Darum ist es sinnvoll, als Referenzsubstanz auf Diazepam zurückzugreifen, das am längsten und häufigsten benutzte Benzodiazepin.

Diese Untersuchung ist Teil einer Gesamtstudie, die den Vergleich der Wirksamkeit von Lormetazepam (in zwei verschiedenen galenischen Zubereitungen), Diazepam und Lorazepam in äquipotenten Dosen umfaßt. Lormetazepam (SHF 312 BB) ist in vorausgegangenen Studien (4,5,6,7,12,14,16,29,34) ausführlich untersucht worden. Da inzwischen die Substanz in einer neuen galenischen Form vorliegt (SHF 312 BC), erschien es notwendig, durch vergleichende Untersuchungen eine Wirkungsänderung auszuschließen, bzw. eventuelle Unterschiede auf Signifikanz zu prüfen.

Der Vergleich zwischen Lorazepam und Diazepam war Aufgabe einer eigenen Studie (18).

Zusammenfassend ergeben sich folgende Ziele der Untersuchung:

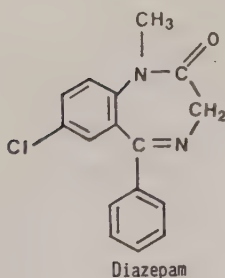
1. Vergleich der hypnotischen Wirkung von Lormetazepam (SHF 312 BB und SHF 312 BC) und Diazepam anhand von EEG-Aufzeichnungen
2. Beurteilung der Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit durch psychodiagnostische Tests
3. Vergleich der Venenverträglichkeit der drei Substanzen.

2. PHARMAKA

2.1. Diazepam

Diazepam (Valium^R), der älteste (1961 von Randall e.a. eingeführt) und am meisten verbreitete Wirkstoff aus der Klasse der Benzodiazepine, ist eine farblose, kristalline, wasser-unlösliche Verbindung und wird in Tablettenform, als Sirup und als Injektionslösung hergestellt. Die Injektionslösung hat eine Konzentration von 5 mg Wirkstoff in 1 ml Lösung und enthält einen mit Wasser (48 %) angesetzten, organischen Lösungsvermittler, der aus Propylenglykol, Äthanol und 0,5 % Natriumbenzoat besteht. Die Lösung hat ölige Konsistenz und liegt bei einem pH von 6,4 bis 6,9.

Strukturformel:



Diazepam

(7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-2,3 dihydro-1 H-1,4-benzodiazepin-2-on)

Diazepam besitzt sedierende, anxiolytische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Wirkung. An Nebenwirkungen können auftreten: Amnesie, leichte Atemdepression, Benommenheit, Übelkeit und bei Injektion lokaler Schmerz und Venenreizung (9, 11).

2.2. Lormetazepam

Lormetazepam, eine neuere Substanz und zu Beginn dieser Studie noch im Prüfstadium, ist in vorausgegangenen tierexperimentellen und klinischen Studien ausführlich untersucht worden. Das Präparat ist mittlerweile unter der Bezeichnung Noctamid^R im Handel. Aus zahlreichen Untersuchungen zur speziellen Pharmakologie geht hervor, daß die Verbindung zu den wirksamsten Vertretern der 1,4 - Benzodiazepine zählt und gute Verträglichkeit zeigt. Lormetazepam besitzt anxiolytische, antikonvulsive und muskelrelaxierende Wirkung; die sedierende Wirkung ist gegenüber älteren Benzodiazepinen stärker. Das Präparat wurde bisher in zwei verschiedenen galenischen Zubereitungen hergestellt:

SHF 312 BB

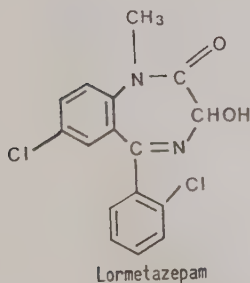
mit einem pH von 4,3

SHF 312 BC

mit einem pH von $5,0 \pm 0,1$;
diese Form enthält zusätzlich
0,8 mg Na-Acetat-Anhydrid und
0,2 mg Essigsäure pro 10 ml Lsg.

Die Injektionslösung enthält bei beiden Zubereitungsformen 0,2 mg Wirkstoff in 1 ml Lösung und als Lösungsvermittler 5 g Propylenglykol, das mit Wasser im Verhältnis 1:1 angesetzt ist.

Strukturformel:



Lormetazepam

(7-Chlor-5(2-chlorphenyl)-
3-hydroxy-1-methyl-2,3-
dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on)

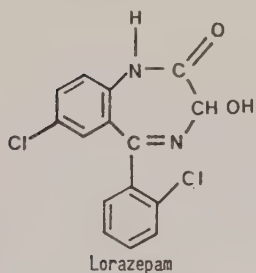
Aus den Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Biotransformation von Lormetazepam geht hervor, daß die Verbindung sehr schnell durch Konjugatbildung, vermutlich als Glucuronid, inaktiviert und innerhalb von drei Tagen vollständig, zu 95 % renal, eliminiert wird(35). Ein geringer Teil (ca. 10 %) wird zu Lorazepam demethyliert und wie der Wirkstoff selbst in konjugierter Form fast ausschließlich renal eliminiert. Lormetazepam besitzt eine relativ kurze Halbwertszeit, die im Bereich von 10 bis 13 Stunden liegt.

Der Unterschied zu Lorazepam ist vermutlich zum großen Teil auf die unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften der Verbindungen zurückzuführen. Infolge der N-Methyl-Substitution ist bei Lormetazepam die Lipidlöslichkeit höher als bei Lorazepam. Es wird vermutet, daß die dadurch bedingte raschere Membrandurchgängigkeit die etwas höhere Wirksamkeit gegenüber Lorazepam verursacht.

2.3. Lorazepam

Lorazepam (Ativan^R von F. Wyeth), eng verwandt mit dem Oxazepam, ist die strukturelle Ausgangssubstanz von Lor-metazepam. Es ist ein weißes, kristallines Pulver, ist wesentlich besser wasserlöslich als Diazepam und auch in organischen Lösungsmitteln leicht löslich. In Deutschland wird die Verbindung bisher nur in Tablettenform (Tavor^R) hergestellt. Bei dem Injektionspräparat handelt es sich um eine wasserfreie Zubereitung, die neben dem Wirkstoff nur Lösungsvermittler enthält, und zwar Propylenglykol und Polyäthylenglykol sowie etwas Benzylalkohol. Die Injektionslösung enthält 4 mg Wirkstoff pro 1 ml.

Strukturformel:



Lorazepam

(7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-
1,3-dihydro-3 hydroxy-2 H -
1,4-benzodiazepin-2 on

Lorazepam besitzt stärkere sedative, hypnotische und anxiolytische Wirkung als Diazepam und annähernd die gleichen Nebenwirkungen wie dieses. Bei i.v. Applikation beträgt die Halbwertszeit ca. 12 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich unter Konjugatbildung (Glucuronid) (2,3).

3. VERSUCHSANORDNUNG

3.1. Art der Studie

Der Versuch wurde als randomisierte Einfachblindstudie mit 48 freiwilligen Probanden durchgeführt. Nur die Durchführenden des Versuchs kannten das jeweilig angewandte Medikament, nicht aber die Versuchspersonen.

3.2. Versuchspersonen

Es wurden 48 gesunde männliche Probanden im Alter von 19 bis 35 Jahren ausgesucht. Ausschlußkriterien waren:

- Zeichen einer potentiell erhöhten Anfallbereitschaft
- abnormer EKG-Befund
- pathologische Labortbefunde
- Psychosen
- chronische oder akute Orgenerkrankungen
- chronische oder akute Nierenfunktionsstörungen
- Psychopharmakabehandlung

Das durchschnittliche Körpergewicht der Versuchspersonen betrug 77,5 kg, die durchschnittliche Körpergröße 180 cm. Die Probanden sollten zum Versuch nüchtern erscheinen und sollten während der vorausgegangenen Nacht mindestens 7 Stunden geschlafen, sowie auf Alkoholgenuß verzichtet haben.

3.3. Verwendete Substanzen

Es wurden folgende Substanzen verabreicht:

Diazepam (Valium^R, Fa. Hoffmann LaRoche) in 2 ml-Ampullen zu 5 mg/ml Wirkstoffkonzentration

Lormetazepam in den galenischen Zubereitungen SHF 312 BB und SHF 312 BC (beides Fa. Schering AG) je in 10 ml-Ampullen zu 0,2 mg/ml Wirkstoffkonzentration

Lorazepam (Ativen injektion^R, Fa. Wyeth) in 1 ml-
Ampullen zu 4 mg/ml Wirkstoffkonzentration

3.4. Randomisierung und Dosisgruppen

Die Zufallsverteilung wurde durch eine Randomisierungstabelle gewährleistet, die für 48 Versuchspersonen erstellt wurde, einschließlich der 12 Versuchspersonen aus der Parallelstudie Lorazepam gegen Diazepam (18). Diese Tabelle umfaßte 4 Behandlungspläne bzw. Dosisgruppen:

Diazepam	7 mg/70 kg KG
SHF 312 BB	1 mg/70 kg KG
SHF 312 BC	1 mg/70 kg KG
Lorazepam	2 mg/70 kg KG (die äquipotente Dosis wurde in einer vorangegangenen Studie (18) ermittelt)

Der Vergleich von Diazepam mit Lormetazepam in den zwei gelenischen Zubereitungen ist Gegenstand dieser Dissertation. Auf die Ergebnisse der Lorazepam-Gruppe wird in der Diskussion verwiesen, soweit dies für das Verständnis notwendig erscheint.

3.5. Registrierte Meßgrößen

3.5.1. EEG

Zur Gewinnung des Hauptmeßparameters wurde das EEG auf einem 8-kanaligen Gerät aufgezeichnet (Gerätbezeichnung: Accutrace, Fa. Beckman). Der Papiervorschub betrug 15 mm/Sek., die Empfindlichkeit 10 μ V/mm, die Zeitkonstante war 0,3 Sek. für alle Kanäle. Es wurden registriert die

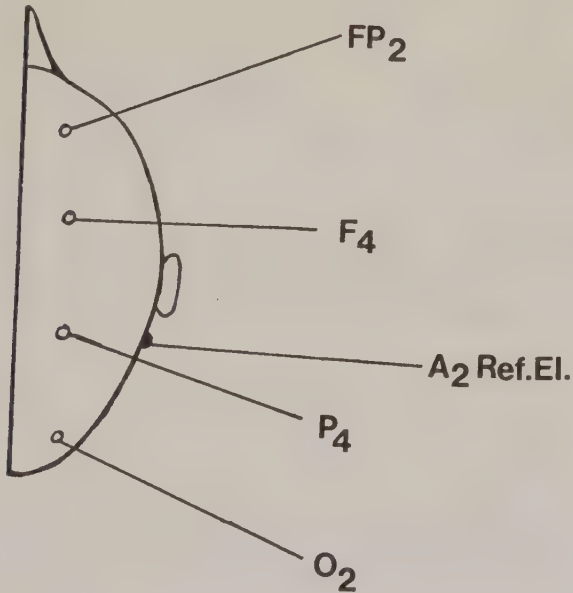
Ableitung	frontal ($FP_2 - A_2$)	auf Kanal 1
"	präzentral ($F_4 - A_2$)	auf Kanal 2
"	parietal ($P_4 - A_2$)	auf Kanal 3
"	occipital ($O_2 - A_2$)	auf Kanal 4

(siehe Abbildung 1)

Abb. 1

Ableitungspunkte für die EEG-Elektroden;

A₂ = Referenz-Elektrode



Ferner wurden registriert die

Ableitung für das Okulogramm (F₇-F₈) auf Kanal 5
und die

Ableitung für EKG in Extremitätenableitung I
(hier 0,2 mV/mm) auf Kanal 7

3.5.2. Frequenzanalyse

Ab der 15. Versuchsperson wurden die Ableitungen zusätzlich auf ein Analogbandgerät (Fa. Ampex) aufgezeichnet, um parallel zu der visuellen Auswertung der EEG-Aufzeichnung eine automatische Frequenzanalyse anfertigen zu können (Auswertung durch Herrn Müllner). Zur Speicherung der Ableitungen wurde an das EEG-Gerät das o.e. Analogbandgerät und zur Codierung der fortlaufenden Zeit ein Zeitgenerator (Fa. Donner-Systron) angeschlossen. Der slow code wurde auf Kanal 8 des EEG-Schreibers gespeichert.

3.5.3. Blutdruck, Herzfrequenz

Die Blutdruckmessung wurde unblutig mittels Blutdruckmanschette und Stethoskop nach Riva-Rocci durchgeführt; die Herzfrequenzwerte wurden anhand des über Kanal 7 mitlaufenden EKG's bestimmt.

3.5.4. Psychodiagnostische Tests, motorische Leistung und subjektive Befindlichkeit

In einer Serie von Tests, deren Inhalt und Modalitäten an späterer Stelle erläutert werden (siehe Punkt 4.3.), werden geistige Leistungsfähigkeit, Konzentrations- und Reaktionsvermögen, feinmotorische Leistungsfähigkeit, sowie körperliches und seelisches Befinden erfaßt.

3.5.5. Injektionsschmerz und Venenreizung

Angaben bezüglich des Injektionsschmerzes wurden unmittelbar nach Injektion aufgrund subjektiver Angaben des Probanden registriert. Mittels eines schematisierten Fragebogens (siehe Anhang, S. 71) wurden nach 24 bzw. 48 Stunden oder noch später evtl. auftretende Erscheinungen einer Venenreizung dokumentiert.

4. VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

4.1. Versuchsbeginn war 7.30 Uhr bzw. 9.00 für die zweite Versuchsperson bei 2 Versuchen pro Tag.

Der Versuch fand statt in einem gleichmäßig temperierten, leicht abgedunkelten Raum unter Einhaltung größtmöglicher Ruhe.

Anhand einer ausführlichen Probanden-Information (siehe Anhang S.62), die den Versuchspersonen unmittelbar vor Versuchsbeginn vorgelegt wurde, wurden diese über das Ziel der Studie aufgeklärt. Es wurde der Versuchsablauf beschrieben, ferner wurde auf alle evtl. auftretende Nebenwirkungen, sowie auf die Sicherheitsvorkehrungen aufmerksam gemacht. Nach Klärung aller noch offenen Fragen bestätigten die Probanden durch Unterschrift ihre freiwillige Teilnahme.

4.2. Zu Beginn des Versuchs wurde die Anamnese nach schematisiertem Fragebogen erhoben (siehe Anhang S.64).

4.3. Nun folgte die erste der drei Testserien. Die Reihenfolge der einzelnen Tests wurde anfangs willkürlich bestimmt und während des gesamten Versuchs beibehalten:

4.3.1. Beschwerdeliste (siehe Anhang S.65)

Aus der Liste, die vorwiegend somatische Beschwerden umfaßte, mußte der Proband all jene angeben, welche er im Augenblick verspürte. Nicht aufgeführte Beschwerden sollten ebenfalls beschrieben werden.

4.3.2. Zählensymbol-Test (modifiziert nach Wechsler, D., (36), siehe Anhang S.66).

Hierbei standen Symbole und Ziffern in einer bestimmten Zuordnung, die sich in der zweiten und dritten Testserie jeweils änderte. Nach Erklärung des Testvorganges und Ausfüllen einer Übungszeile von 10 Zeichen (vertauschte Reihenfolge) lief der Test über 90 Sekunden. Zu den Symbolen waren die zugehörigen Ziffern einzeln und nacheinander in die darunterliegenden Felder einzutragen, wobei ein Vergleich mit der Übungs- bzw. Originalzeile erlaubt war. Bewertet wurde Anzahl und Richtigkeit der bearbeiteten Felder.

4.3.3. d_2 - Test (Brickenkamp, R., Verlag f. Psychologie, Göttingen, 1962; siehe Anhang S.67).

Es waren 14 Zeilen vorgegeben mit den Zeichen "d" und "p", die zusätzlich noch mit ein bis vier Strichen gekennzeichnet waren. Aus diesen Zeilen sollten alle "d" mit zwei Strichen durchgestrichen werden. Es sollte so schnell wie möglich und so exakt wie möglich gearbeitet werden. Nachdem die Versuchsperson eine Übungszeile bearbeitet hatte, standen für jede Zeile 15 Sekunden zur Verfügung. Nach Abstoppen wurde auf das Stichwort des Versuchsleiters hin sofort mit der nächsten Zeile begonnen. Bewertet wurden die Anzahl der bearbeiteten Zeichen pro Zeile, deren Schwankungsbreite (Differenz zwischen minimaler und maximaler Zahl an bearbeiteten Zeichen pro Zeile), Fehler (Auslassungen und Fehldurchstreichungen) und die Fehlerverteilung.

4.3.4. Befindlichkeits-Test nach Zerssen (39)(s. Anhang S.68)

Dieser Test umfaßte vorwiegend psychische Empfindungen, wobei der Proband angeben mußte, welche für ihn im Augenblick eher oder weniger zutrafen. Den Angaben wurden Zahlenwerte zugeordnet und daraus der Test-Faktor ermittelt.

4.3.5. Reaktionstest mit dem Wiener Reaktionsgerät (Hersteller: Schuhfried) (siehe Anhang S.69).

Dem Probanden wurde eine Anzeigetafel vorgelegt, auf der sich eine rote und eine gelbe Lampe, ein Lautsprecher für den Signalton und eine Drucktaste befanden. Nach Erklärung des Testvorganges legte die Versuchsperson einen Finger auf die Drucktaste, die immer dann möglichst schnell gedrückt werden sollte, sobald das akustische Signal gleichzeitig mit Aufleuchten der gelben Lampe ertönte. Unregelmäßige Folge und wechselnde Kombination der Signale hatten zur Folge, daß das Testprogramm, zumindest bei nur dreimaliger Durchführung, nicht erlernt werden konnte. Die einzelnen Reaktionszeiten und die Anzahl der richtigen und falschen Reaktionen wurden fünf Minuten lang notiert.

4.3.6. Motorische Leistungsserie (siehe Anhang S.69)

Vor dem Probanden stand in fast senkrechter Stellung eine Arbeitsplatte mit verschiedenen Funktionen:

a) Liniennachfahren

Ein Kontaktstift aus Metall mußte freihändig eine etwa einen cm tiefe und einen cm breite Spur durchfahren. Dabei sollte möglichst schnell gearbeitet werden, jedoch ein Berühren des Stiftes der seitlichen und hinteren Ränder vermieden werden. Gemessen wurden Gesamtzeit, Anzahl und Gesamtdauer der Fehler (= Berührungen).

b) Tapping

Über einen Zeitraum von zweimal 8 Sekunden sollten mit dem Kontaktstift auf einer Metallplatte so viele Berührungen wie möglich erzielt werden. Gemessen wurde die Schnelligkeit der Diederchokinese durch die Anzahl der in jeweils 8 Sekunden gesetzten Impulse.

c) Aiming einhändig

Mit dem Stift sollten nach Berührung eines Startkontaktes runde Metallkontakte (Durchmesser ca. 1 cm), die in einer waagrechten Linie angeordnet waren, möglichst schnell und treffsicher nacheinander vorwärts und rückwärts berührt werden. Nach 16 Sekunden stoppte das automatische Zählwerk selbsttätig und gab Anzahl der Treffer und Fehlerdauer an.

d) Umstecken

Auf der Arbeitsplatte waren links in senkrechter Reihe 25 dünne Metallstifte angeordnet, die vom Probanden mit einer Hand einzeln und von oben nach unten in entsprechende Löcher auf der rechten Seite der Platte wieder eingesteckt werden sollten. Gemessen wurde die Gesamtzeit des Umsteckens.

4.3.7. Konzentrations-Leistungs-Test nach Düker (8) (s. Anhang S.70). Hier muß die Versuchsperson einfache Rechenaufgaben im Kopf lösen. Von je zwei zusammengehörenden Additionsaufgaben (bestehend aus 3 Summanden, jeder kleiner als 10 und

mit unterschiedlichen Vorzeichen) ist jeweils die Summe zu bilden und im Kopf zu behalten. War die obere Summe größer als die untere, so mußte die untere von der oberen subtrahiert werden. War die obere Summe kleiner als die untere, so mußten beide Summen addiert werden. Das Ergebnis dieser Kopfrechnungen mußte in ein bestimmtes Kästchen eingetragen werden. Der Test stellt an die Versuchsperson große Anforderungen. Er dient zur Feststellung der allgemeinen Leistungsfähigkeit, indem er sich auf das Konzept der Koordination stützt, worunter das geordnete Zusammenwirken der Einzelaktivitäten verstanden wird: Auffassen - Rechnen - Merken - Vorstellen - Wollen. Bewertet wurden Anzahl und Richtigkeit der Aufgaben, die in einem Zeitraum von 30 Minuten gelöst werden konnten.

Damit endete die erste Testserie.

4.4. Nun wurden die Ableitelektroden für das EEG am Kopf des Probanden angebracht. Zunächst wurden die dafür vorgesehenen Stellen mit Aceton entfettet, dann wurden die Elektroden mit 4%igem Kollodiumkleber an den 8 standardisierten und auszumessenden Ableitpunkten (siehe Abb. 1, Seite 9) auf die Haut geklebt. In die halbkugelförmigen Elektrodenenden wurde mittels einer Spritze mit stumpfer Kanüle Elektrodengel (Hellige) eingeführt, das in die oberste Hautschicht leicht einmassiert wurde, um den natürlichen Hautwiderstand auf ein für eine auswertbare Ableitung notwendiges Mindestmaß zu reduzieren (kleiner als 10Ω).

Dann nahm der Proband auf einer gepolsterten Liege Platz, die eine zusätzliche Schaumstoffauflage hatte. Die Kissenhöhe wurde der Bequemlichkeit des jeweiligen Probanden angepaßt. Die Versuchsperson wurde ausdrücklich daraufhingewiesen, daß sie sich während der Zeit der EEG-Ableitung - je nach Schlafgewohnheit - auf die Seite drehen dürfe, nicht aber auf den Bauch, und wurde anschließend mit einer Wolldecke zugedeckt. An der Brustwand wurden 3 selbstklebende EKG-Elektroden, am linken Oberarm eine Blutdruckmanschette mit Stethoskop und am rechten Unterarm eine Staumanschette angelegt.

4.5. Legen der Kanüle

Von einem Anästhesisten wurde in eine Vene des rechten Handrückens eine Kanüle (Abbocath Nr. 20, Fa. Abbott) gelegt. Durch Abtropfenlassen von Blut und Injektion von ca. 1 ml physiologischer Kochsalzlösung wurde die Kanüle auf richtige Lage überprüft und mit einem Stopfen verschlossen. Man wählte eine kleinere Vene als Applikationsort, um eine durch die injizierte Substanz evtl. hervorgerufene Venenreizung besser beurteilen zu können. Die verschlossene Kanüle wurde bis kurz nach der Injektion der Substanz in der Vene belassen.

4.6. Beginn der Aufzeichnung

Die Versuchsperson wurde gebeten, die Augen zu schließen, um sich zu entspannen. Ab jetzt wurde von seiten des Versuchsleiters peinlichst auf größtmögliche Ruhe geachtet. Als Referenzpunkt bei der Zeitmessung (= Zeitpunkt 0) wurde das Einsetzen der Injektion festgelegt. Nach Einschalten des Aufzeichnungsgerätes erfolgte eine 1-minütige Eichung und zum Zeitpunkt - 10 Min. wurde mit der Aufzeichnung begonnen.

4.7. Ab der 15. Versuchsperson wurde das Analogbandgerät mit Zeitcodegenerator in den Versuchsatlauf mit einbezogen, so daß 34 Probanden zusätzlich mit der automatischen Frequenzanalyse erfaßt wurden (siehe Pkt. 3.5.2.). Für die Versuchspersonen 15 bis 48 verlief die Aufzeichnung daher in einer etwas modifizierten Weise (siehe Abb. 2, Zeitschema): EEG-Gerät, Zeitcodegenerator und Analogbandgerät wurden zum Zeitpunkt -14 Min. eingeschaltet. Der Proband wurde aufgefordert, fortan die Augen geschlossen zu halten und sich zwei Minuten zu entspannen. Eine Minute davon entfiel auf die Eichung des EEG-Gerätes. Zum Zeitpunkt -12 Min. begann ein zwei Minuten dauernder Reaktionstest mit dem Wiener Reaktionsgerät. Der Proband war vorher genau über den Ablauf des Tests informiert worden. Ein Finger der rechten Hand des Probanden lag ab jetzt auf der Drucktaste. Nach Ankündigung des Teststarts sollte die Versuchsperson mit geschlossenen Augen auf den Reizton warten und auf diesen möglichst rasch mit einem Testendruck reagieren, worauf der Ton verstummte. Das Signal ertönte

innerhalb der 2 Minuten 6mal in unregelmäßiger Zeitfolge. Nach Aufzeichnung der 6 Reaktionszeiten wurde dem Probanden das Ende des Tests mitgeteilt. Dieser dazwischengeschaltete Test wurde auf Wunsch von Herrn Müllner, der das Bandmaterial für die Frequenzanalyse auswertete, durchgeführt. Es sollte auf diese Weise eine Eichkurve des Probanden für maximale Aufmerksamkeit bei geschlossenen Augen (EEG-Stadium A₀ nach Prof. Kugler) gewonnen werden. Nach dem Test war der Zeitpunkt -10 Min. erreicht und der vorher bei den ersten 14 Versuchspersonen angewandte Versuchsaufbau setzte hier wieder ein. Der Proband entspannte sich erneut, während der 10 Minuten bis zum Zeitpunkt 0 wurden Blutdruck und Herzfrequenz alle 2 Minuten gemessen.

4.8. Injektion

Genau zum Zeitpunkt 0 injizierte ein Anästhesist über die Verweilkanüle die auf das jeweilige Körpergewicht des Probanden abgestimmte Menge der Prüfsubstanz. Die Injektion erfolgte mit einer 1-ml-Spritze, um eine gleichmäßige Injektionsgeschwindigkeit zu ermöglichen. Nach genau 60 Sekunden endete die Injektion. Um noch im Kanülsystem vorhandene Substanz in den Kreislauf des Probanden zu bringen, wurde nun noch mit 0,3 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült. Unmittelbar nach der Injektion wurde die Versuchsperson über die Qualität und Ausdehnung eines evtl. vorhandenen Injektionsschmerzes befragt. Die Angaben hierüber wurden im Venenreizungsbogen (siehe Anhang S.71) festgehalten. Nach der Befragung wurde die Kanüle entfernt.

4.9. Vom Zeitpunkt 0 bis zu 10. Minute einschließlich wurden alle 2 Minuten Blutdruck und Herzfrequenz gemessen und dokumentiert. Während der Ableitung wurde auf dem EEG-Papier jede volle Minutenzahl notiert. Außerdem wurden alle für den Untersucher registrierbaren Bewegungen und Äußerungen des Probanden (Augen öffnen, Änderung der Lage etc.) und alle äußeren Lärmartefakte, die einen abrupten Ausschlag der EEG-Linien hervorriefen, auf dem Endlospapier an der entsprechenden Stelle notiert.

4.10. Nach 120 Minuten weckte der Versuchsleiter den Probanden durch Ansprechen bzw. Berühren und forderte ihn auf, die Augen 2 Minuten offen zu halten, um sie dann wieder zu schließen. Damit war die Aufzeichnung zum Zeitpunkt 122 Minuten bei den Versuchspersonen 1 bis 14 beendet. Die Versuchspersonen 15 bis 48 hatten noch weiteren 2 Minuten Entspannung den Reaktionstest mit dem Wiener Reaktionsgerät (Reagieren auf 6 akustische Signale innerhalb 2 Minuten) durchzuführen wie vor Beginn der Aufzeichnung (siehe Punkt 4.7.). Nach einer 1-minütigen Schlußzeichnung endete dann auch hier die Aufzeichnung zum Zeitpunkt 126. Minute. Nach Entfernung aller Elektroden und der Blutdruckmanschette und einer kurzen Pause, also ca. 2 1/4 Stunden nach der Injektion, wurde mit der Versuchsperson der 2. Testdurchgang durchgeführt, und zwar in genau derselben Weise und Reihenfolge wie bei der 1. Testserie.

4.11. In dem Vorversuch zu dieser Studie, in dem die EEG-Ableitung über jeweils 4 Stunden aufgezeichnet wurde (Äquivalenzdosisfindung Diazepam/Lorazepam, (18)), zeichnete sich eine gewisse Periodizität der Schlafstadien im Zeitraum 1 1/2 bis 2 1/2 Stunden post injectionem ab. Um diese evtl. vorhandene Schlafrhythmik mit erneutem Abfall in tiefere Schlafstadien auch nach 2 Stunden erfassen zu können, kam man nach Absprache mit Herrn Prof. Kugler überein, die EEG-Aufzeichnung bei den beiden letzten Probanden innerhalb jeder Behandlungsgruppe von 2 auf 3 Stunden zu verlängern. Bei diesen 8 Versuchspersonen entfiel dementsprechend der 2. Testdurchgang (2 1/4 Stunden post injectionem).

4.12. Im Anschluß an den 2. Testdurchgang folgte eine ca. 40-minütige Pause, bevor die 3. und letzte Testserie des Versuchsprogramm beendete. Die Probanden wurden entlassen mit der Bitte, die Injektionsstelle auf eine eventuelle Venenreizung zu überprüfen, und zwar 24, bzw. 48 Stunden nach Injektion. Dies sollte auf einem mitgegebenen Zettel vermerkt werden. Sind mehrere Tage nach Injektion noch Venenreizungen aufgetreten, so unterrichteten uns die Probanden über Art und Ausmaß derselben. Nach Eingang der letzten

diesbezüglichen Mitteilung einer Versuchsperson war der Versuch beendet . Der Proband konnte sein Honorar empfangen und aus dem Versuch entlassen werden.

Abb. 2

Graphische Darstellung des Versuchsablaufes

VP 1-14		VP 15-39		VP 40-48	
Zeit (min.)	Prob. Inform. Anamnese		Prob. Inform. Anamnese		Prob. Inform. Anamnese
	I. Test		I. Test		I. Test
	Elektr. kleben		Elektr. kleben		Elektr. kleben
	Anschliessen		Anschliessen		Anschliessen
	Probelauf		Probelauf		Probelauf
	Legen d. Venüle		Legen d. Venüle		Legen d. Venüle
-10	Eichung	-14	Eichung	-14	Eichung
-10	Vorlauf	-12	Reaktionstest	-12	Reaktionstest
0	Injektion (60 sec.)	-10	Vorlauf	-10	Vorlauf
I		0	Injektion	0	Injektion
EEG-Ableitung		EEG-Ableitung		EEG-Ableitung	
I20	Wecken, Augen auf	I20	Wecken, Augen auf		
I22	Schlusseichung	I22	Augen zu, entspannen		
		I24	Reaktionstest		
	Abnehmen der Einrichtung	I26	Schlusseichung		
			Abnehmen der Einrichtung		
I35	2. Test	I35	2. Test		(2. Test entfällt)
				I80	Wecken, Augen auf
				I82	Augen zu, entspannen
				I84	Reaktionstest
				I86	Schlusseichung
					Abnehmen der Einrichtung
	Pause f. Probanden		Pause f. Probanden		Pause f. Probanden
240	3. Test	240	3. Test	240	3. Test

Anm.: Die Zeitangaben bezeichnen den Beginn der standardisierten Aktionen vom Beginn der Aufzeichnung an.

5. STATISTIK

Zur Berechnung der Mittelwerte $\bar{x}$ aus den Vigilanzstadien innerhalb einer Substanzgruppe ($n = 12$) wurden den einzelnen Vigilanzstadien A_0 bis E die Zahlen 1 bis 13 zugeordnet:

A_0	=	1
A_1	=	2
A_2	=	3
.		
.		
E	=	13

Auf einem Hewlett-Packard-Rechner wurden folgende Parameter bestimmt:

Als Mittelwert das arithmetische Mittel nach der Formel:

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n}{n}$$

Die Standardabweichung des jeweiligen Mittelwertes ergibt sich nach der Formel:

$$S_1 = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_1} x_{1i}^2 - (\sum_{i=1}^{n_1} x_{1i})^2 / n_1}{n_1 - 1}}$$

6. DOKUMENTATION

6.1. EEG

Als Ausgangsmaterial für weitere Untersuchungen dienten in erster Linie die 36 EEG-Original-Kurven. Alle Kurven wurden nach bewährtem Schema (21, 27) von ein und derselben Person ausgewertet, wodurch individuelle Unterschiede im visuellen Auswertungsmodus vermieden wurden (15). Die Ableitungszeit wurde in 40-Sekunden-Epochen eingeteilt; für jedes Intervall wurde einzeln bestimmt:

1. Die mittlere Schlaftiefe (Einteilung nach J. Kugler, A_0 bis E)
2. Das Auftreten rascher und langsamer Augenbewegungen ($0\% = 0$ bis $100\% = 10$) sowie der REM - Phasen (Rapid - Eye - Movements)
3. Die Menge der Graphoelemente (siehe Pkt. 7.1.13.)
Vertex-Wellen = V
K-Komplexe = K
Sigma-Spindeln = 6
Rho-, Theta- und Delta-Wellen = 3, 9, 5

Die Einteilung der Schlafstadien und ihre Charakteristika veranschaulicht die Tab. 6.1.

Die gewonnenen Parameter wurden in die Vigilanzbögen (siehe Anh. S. 71) eingetragen, mittels eines Computers gespeichert und mit Plotter als Schlafstiefenkurve (= Vigilosomnogramm, weiterhin VSG genannt) gezeichnet. Auch die raschen und langsamen Augenbewegungen und die Graphoelemente wurden entsprechend den Eintragungen in den Vigilanzbögen auf einer Diskette gespeichert und in einer übersichtlichen Abbildung mittels Plotter graphisch dargestellt (siehe Abb. 4, 5 und 6, Anhang ab S. 72).

Die 12 Einzelkurven einer jeden Substanzgruppe wurden zu einer Mittelwertskurve zusammengefaßt (t=0 bis t=120 Minuten). Ferner wurden folgende Parameter erfaßt:

1. Mittlere Latenzzeit = Zeit vom Beginn der Injektion bis zum Eintreten der ersten erkennbaren EEG-Veränderungen (entspricht dem Wirkungseintritt der Prüfsubstanz)
2. Mittlere Einschlafzeit = Zeit vom Beginn der Injektion bis zum ersten Eintreten des Schlafstadiums C₀ (Eintritt der hypnotischen Wirkung)
3. Dauer der hypnotischen Wirkung = Summe der Zeitspannen, in denen sich der Proband im Schlafstadium C₀ oder tiefer (C₀ bis E) befindet.

Tab. 6.1.

Einteilung der Schlaf- und Narkosestadien

Loomis Roth Gibbs	Verhalten	Kugler	EEG-Muster		Schneider Thomalske	Narkosestadien	EEG-Muster
			Führendes Kennzeichen	Reaktion			Führendes Kennzeichen
	Wachheit	A ₀	Normvariante	Vis. Block. Reaktion (VBR)	W	Wachheit	Normvariante
A 1	Schlüfrigkeit	A ₁ A ₂	α -Diffusion niedrig, spärlich langsam	VBR verringert VBR paradox	I	Induktion	α -Abflachung
B 2a 2b 2c	Einschlafen	B ₁ B ₂	niedrig niedrig, mittelhoch	VBR fehlt niedrige Vertex-W. hohe Vertex-W.			Gemischter nach u. untergl. langs.
C 3	Leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	hohe, 30% d. Zeit hohe, 50% d. Zeit langsam, fast konst.	K-Komplexe	L	Leichte Narkose	niedrige, langs. tsg., u. niedrig. raschen W. übergl.
D 4	Mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	δ bis 30% d. Zeit δ bis 50% d. Zeit δ bis 80% d. Zeit	breite K-Komplexe δ -Aktivitäten	M	Mittlere Narkose	mittelhohe bis hohe langsame Tätigkeit
E 5	Tiefer Schlaf	E ₀ E ₁ E ₂	δ kontinuierlich δ sehr hoch δ sehr langsam u. hoch	keine	T	Tiefe Narkose	hohe langsame Tätigkeit
		F	periodisch langsame Gruppen/flache	keine	K	Komatöses Narkosestadi. (TG) (Toleranzgrenze)	period. langs. Gruppen/fl. Strecken
V 0	Rasche Augenbewegungen	B/REM	niedrig, rasch, mit Augenbeweg.	z.T. keine (B) z.T. Vertex-Wellen			

6.2. Die in den Testserien vom Probanden erzielten Ergebnisse wurden für jede Substanzgruppe zusammengefaßt und gemittelt. Der Ausgangswert für Leistung bzw. Fehler wurde mit 100 % angesetzt, woraus sich die zu messende Abweichung vom Ausgangswert $2\frac{1}{4}$ bzw. 4 Stunden nach Injektion in % ergibt.

6.3. Die Messung der Herzfrequenz erfolgte durch EKG; sie diente vor allem der Kreislaufüberwachung der Versuchsperson. Ausgezählt wurde die Herzfrequenz parallel zur Blutdruckmessung (siehe Punkte 4.7. und 4.9.).

6.4. Auf dem schematisierten Venenreizungsbogen (siehe Anh. S. 71) wurden erfaßt:

1. Injektionsschmerz (Intensität, Ausdehnung)
2. Venenreizung 24 und 48 Std. nach Injektion
3. evtl. späterer Verlauf einer Venenreizung

Die Werte wurden in ein Diagramm übertragen und nach Injektionsschmerz geordnet (um eine eventuelle Relation zwischen diesem und einer späteren Venenreizung darstellen zu können).

7. ERGEBNISSE

7.1. EEG-Auswertung

Nach Verabreichung der Prüfsubstanzen fanden sich allgemein EEG-Tätigkeiten, die denen des physiologischen Schlafes ähneln, wie abwechselnd spindelig rasche und langsame Tätigkeiten, sowie die typischen Graphoelemente des Schlafes wie Vertexwellen und K-Komplexe. Auch Übergänge in tiefere Schlafstadien mit hohen, bilateralen Delta-Wellen-Serien wurden beobachtet. Aus jeder Substanzgruppe wurde ein Beispiel mit typischen Kurvenverläufen ausgewählt, in denen sich das gesamte Spektrum der schlafähnlichen EEG -Tätigkeit besonders deutlich darstellt: es sind dies ausgewählte Abschnitte (Samples) aus den Originalkurven der Versuchspersonen WE.Mæ., BE.We. und ER.Lu., die im folgenden in den Legenden zu den Abbildungen 3 a, b und c beschrieben werden.

7.1.1. Abbildungslegenden zu Abb. 3 a, b, c

Abb. 3 a

EEG-Tätigkeit nach Injektion von 7 mg/70 kg KG Diazepam, binnen 60 Sek. intravenös injiziert (VP: WE.Mæ., 24 J., ♂, 66 kg, 174 cm, vom 11.5.79). Vor der Injektion regelmäßige, spindelige 10/s-Tätigkeit, 20 - 40 Mikrovolt. Nach der Injektion vermehrt diffuse, rasche Tätigkeit und zeitweilig 6-7/s-Wellen, langsame Bulbustbewegungen. Später Übergang in höhere, langsame Tätigkeit mit reichlichen Anteilen von überlagernder, rascher Tätigkeit. Zeitweilig diffuse, langsame Tätigkeit, Weiterbestand von reichlich diffuser, rascher Tätigkeit. Abschließend wieder Zunahme von spindeligen 10/s-Serien.

Abb. 3 a Originalkurven der EEG-Ableitung (Samples)

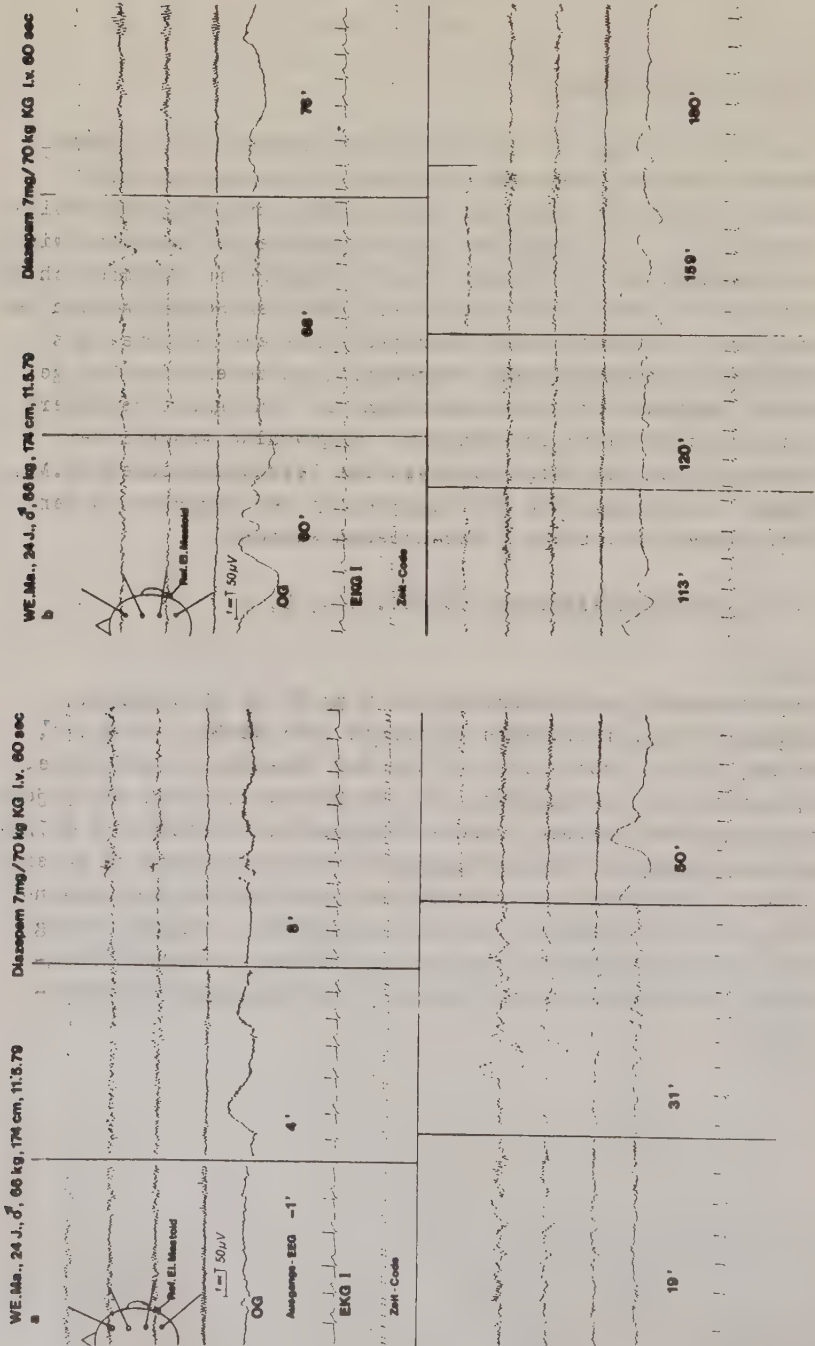


Abb. 3 b

EEG-Tätigkeit nach Injektion von 1 mg/70 kg KG SHF 312 BB, binnen 60 Sek. intravenös injiziert (VP: BE.Wa., 26 J., ♂, 34 kg, 185 cm, vom 7.5.79). Ausgangsverhalten vor der Injektion mit relativ regelmäßiger, spindelig 10/s-Tätigkeit, 20 - 40 Mikrovolt. Nach der Injektion niedrige, diffuse, langsame Tätigkeit mit überlagernder rascher Tätigkeit, einzeln K-Komplexe. Im weiteren Verlauf dominierend gemischte, diffuse, langsame und rasche Tätigkeit, Serien von langsamen Bulbustbewegungen.

Abb. 3 c

EEG-Tätigkeit nach Injektion von 1 mg/70 kg KG SHF 312 BC, binnen 60 Sek. intravenös injiziert (VP: ER.Lu., 25 J., ♂, 78 kg, 188 cm, vom 6.5.79). Ausgangsverhalten vor der Injektion mit niedriger, spindelig 10-11/s-Tätigkeit. Nach der Injektion diffuse, hohe, langsame Tätigkeit mit mäßigen Anteilen von überlagernder, diffuser, rascher Tätigkeit. Im weiteren Verlauf abnehmende langsame Tätigkeit, zeitweilig Übergang in gemischte, niedrige, langsame und rasche Tätigkeit mit Serien von raschen Augenbewegungen (REM) in der 78. Minute. Später wieder hohe K-Komplexe und Sigma-Spindeln.

Bei Diazepam findet sich im Induktionsstadium zunächst vermehrt rasche Tätigkeit, die Stadien von langsamer Tätigkeit sind relativ kurz. SHF bildet dagegen eher hohe, langsame Tätigkeit, wobei überlagernde rasche Anteile erhalten bleiben. Zwischen den Zubereitungen BB und BC gibt es keinen grundlegenden Unterschied. Die Muster von BB zeigen weniger Anteile von langsamen Wellen und es werden scheinbar weniger tiefe Schlafstadien erreicht, da durchgehend Serien von langsamen Bulbustbewegungen erhalten bleiben.

Abb. 3 b Originalkurven der EEG-Ableitung (Samples)

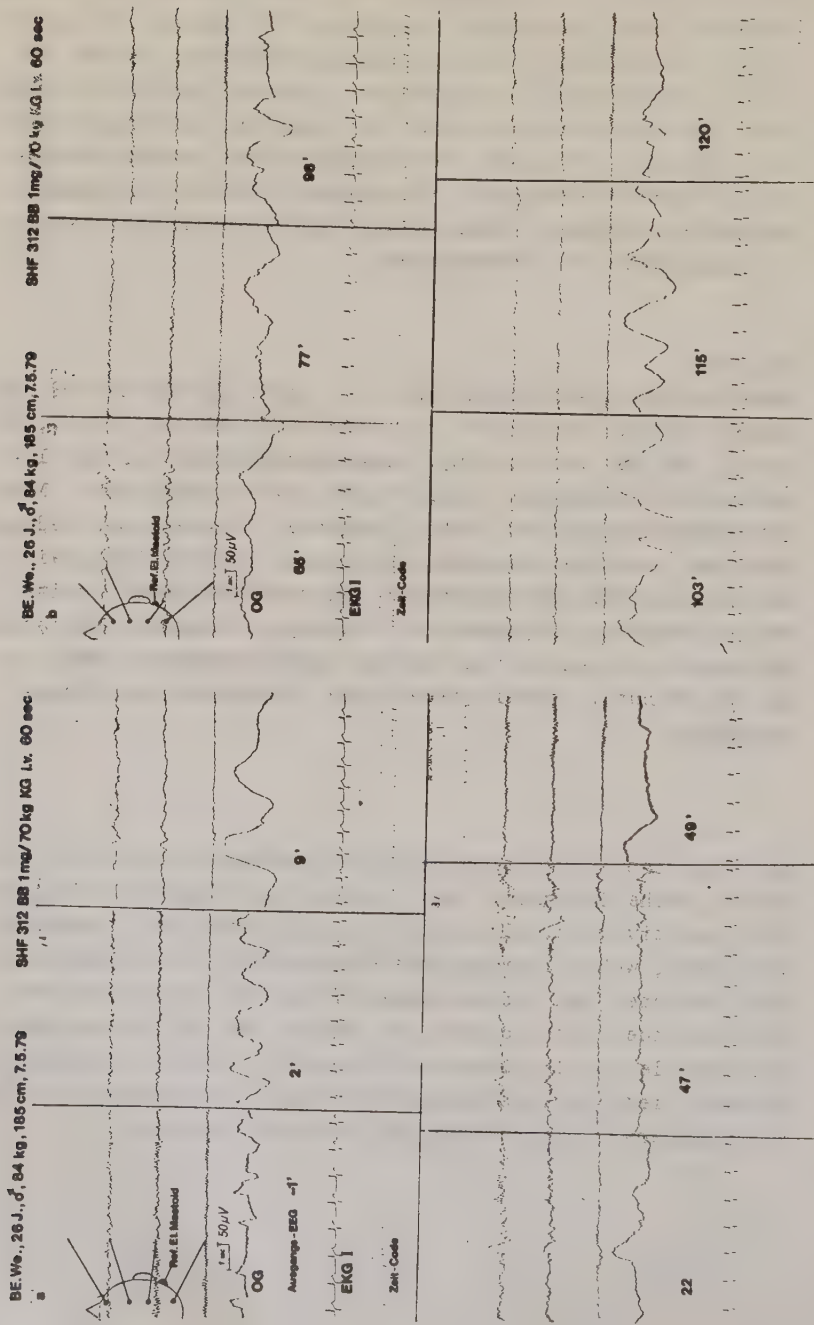
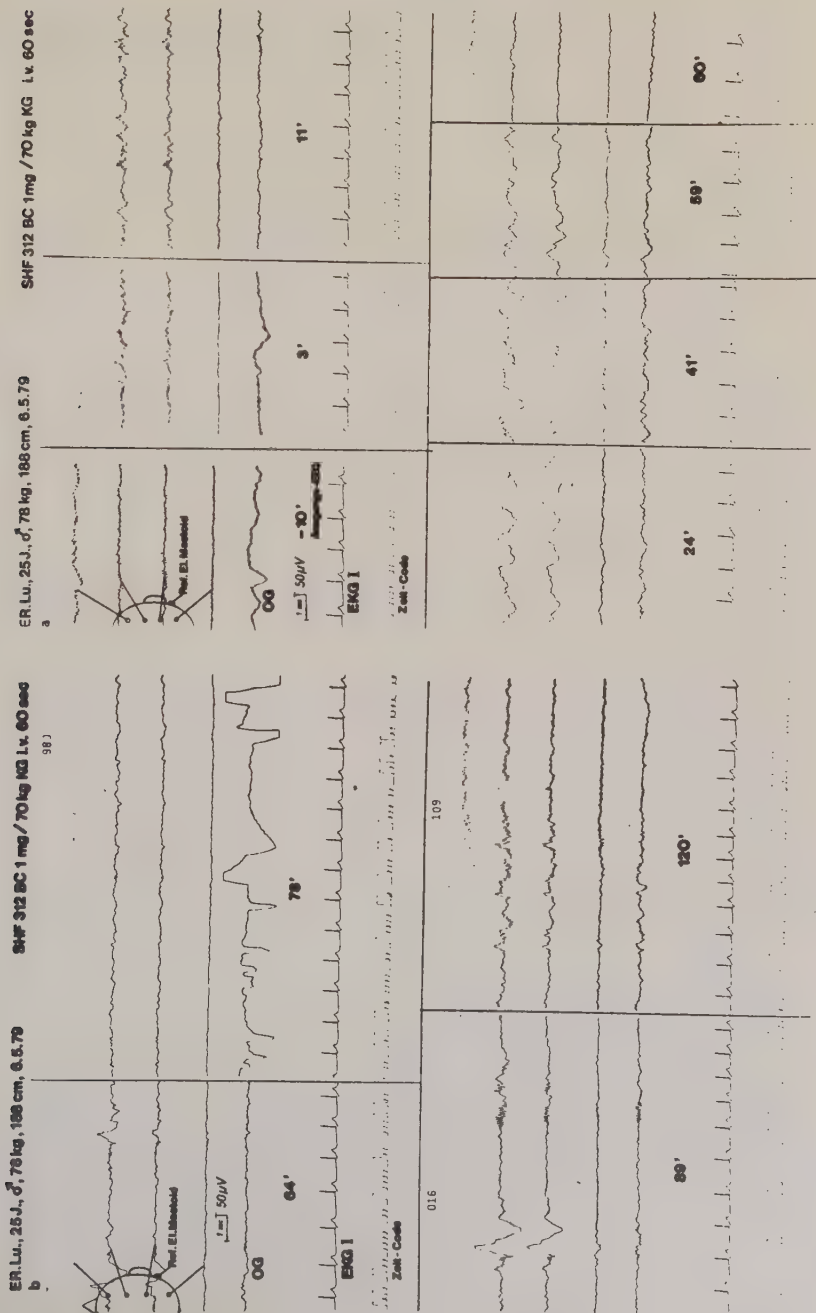


Abb. 3 c Originalkurven der EEG-Ableitung (Samples)



7.1.2. Einzel-Vigilosomnogramme

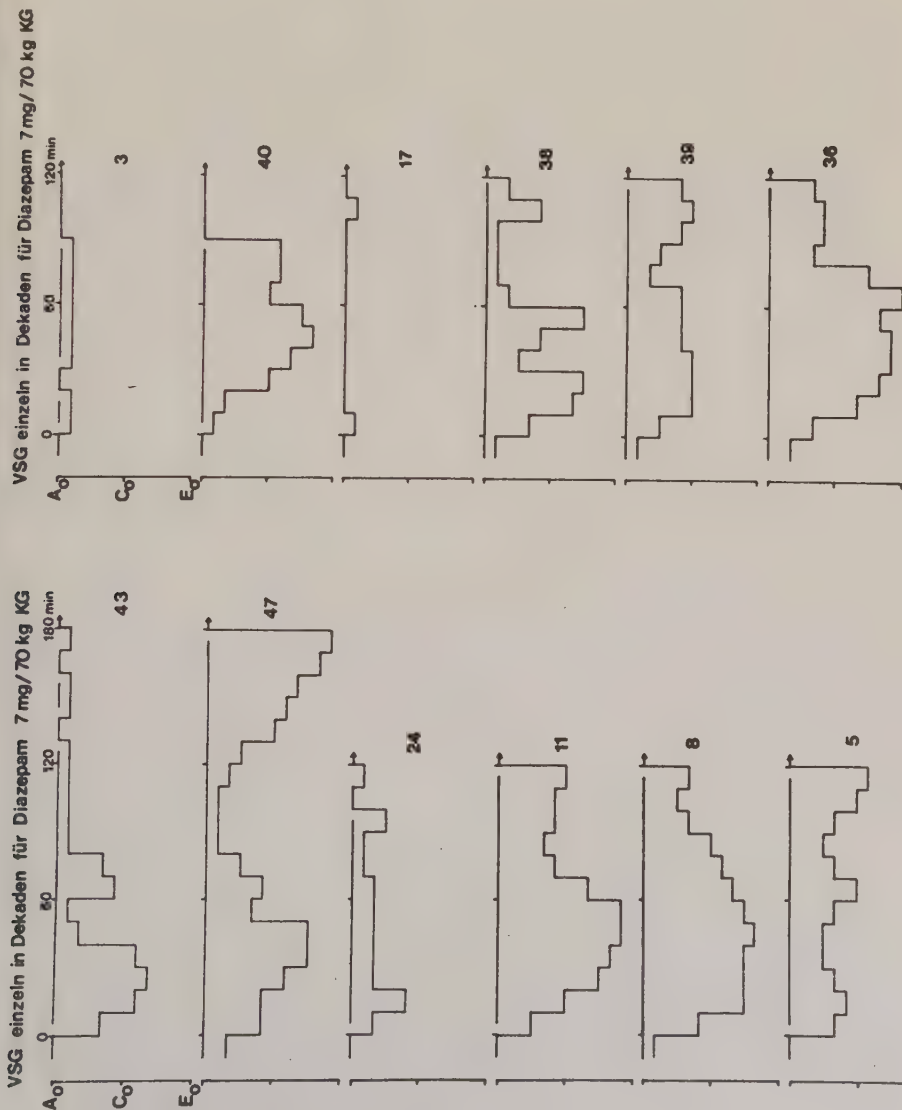
Nach der Auswertung der EEG-Ableitungen nach J. Kugler (Vigilanzskala A_0 - E, 40-Sekunden-Epochen) wurden maschinell (siehe Pkt. 6.1.) in graphischen Darstellungen die Einzel-Vigilosomnogramme erstellt (Abb. 4 a-1, 5 a-1 und 6 a-1, siehe Anh. S.72). In der gleichen Darstellung wurden auch die raschen Augenbewegungen (RAB), langsamen Augenbewegungen (LAB) und die Graphoelemente (K-Komplexe, Sigma-Spindeln, Vertex-Wellen) aufgetragen.

7.1.3. Darstellung in Dekaden

Aus den einzelnen Vigilosomnogrammen wurden sodann Mittelwerte für die Epochen von 10 Minuten (Dekaden) errechnet. Den 13 EEG-Stadien A_0 - E wurden dabei die Zahlen 1-13 zugeordnet. Aus den 15 Werten innerhalb einer Dekade wurde der Mittelwert errechnet und auf ein volles EEG-Stadium auf- oder abgerundet (Abb. 7 a,b,c). Diese Darstellung der Vigilosomnogramme bietet eine zeitlich geseifte Übersicht der EEG-Veränderungen mit geglättetem Kurvenverlauf. Es zeigte sich hierbei ein zyklischer Ablauf, der eine Periodik von etwa 80 - 100 Min. erkennen ließ, wie sie ansonsten auch von den Untersuchungen im Nachtschlaf als physiologischer Ultradianrhythmus bekannt ist(20,37). Diese Periodik stellt sich besonders deutlich der innerhalb der Sondergruppe von 6 Probanden (je 2 Probanden aus jeder Substanzgruppe), bei denen das EEG im Hinblick auf ein solches Ergebnis nicht über 2, sondern über 3 Stunden abgeleitet wurde: so läßt sich bei dem Probanden 47 (Diazepam), sowie bei den Probanden 44 und 45 (SHF 312 BB) und bei dem Probanden 41 (SHF 312 BC) ein erneutes Abfallen in tiefere Schlafstadien nach ca. 80 - 100 Minuten erkennen. Desweiteren war auch bei den 2-Std.-Kurvenverläufen innerhalb jeder Substanzgruppe die deutliche Tendenz zu einer 90-Minuten-Periodik zu beobachten: so bei den Versuchspersonen 8, 11, 36 und 39 (Diazepam), bei den Versuchspersonen 4, 14, 18, 21 und 27 (SHF 312 BB) und bei den Versuchspersonen 10, 13, 23, 31, 32, 33 und 35 (SHF 312 BC). Bezüglich der

Abb. 7 a

12 Einzel-VSG in Dekaden für Diazepam 7 mg/ 70 kg KG
für Diazepam 7 mg/ 70 kg KG



hypnotischen Wirkung der Prüfsubstanzen läßt sich aus den Vigilosomnogrammen in Dekadenform unschwer erkennen, daß das Diazepam bei 2 Probanden keine Wirkung, bei 4 Probanden mittlere und bei 6 Probanden starke Wirkung zeigte. Ein ähnliches Ergebnis findet sich bei der Gruppe SHF 312 BB, wo sich bei einem Probanden keine Wirkung zeigt, bei 4 Probanden eine mittlere und bei 7 Probanden eine starke Wirkung hervorgerufen wurde. Das SHF 312 BC fällt hier durch eine stärkere hypnotische Wirkung auf: bei 2 Probanden wurde eine mittlere, bei 10 Probanden eine starke Wirkung ausgelöst. Auf diesen Unterschied wird an späterer Stelle noch näher eingegangen (siehe Punkte 7.1.7. und 7.1.9.).

Abb. 7 b

12 Einzel-VSG in Dekadendarstellung aus Abb. 5 a-1
für SHF 312 BB 1 mg/ 70 kg KG

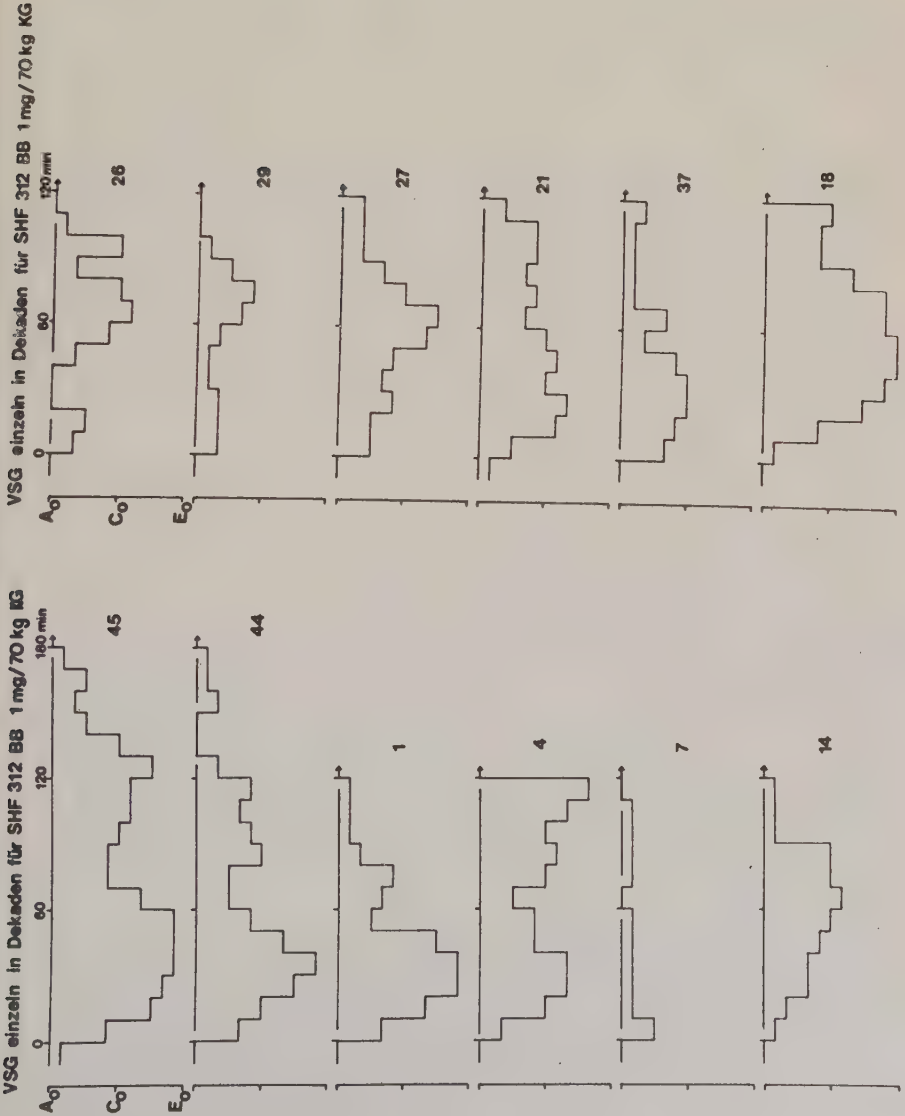
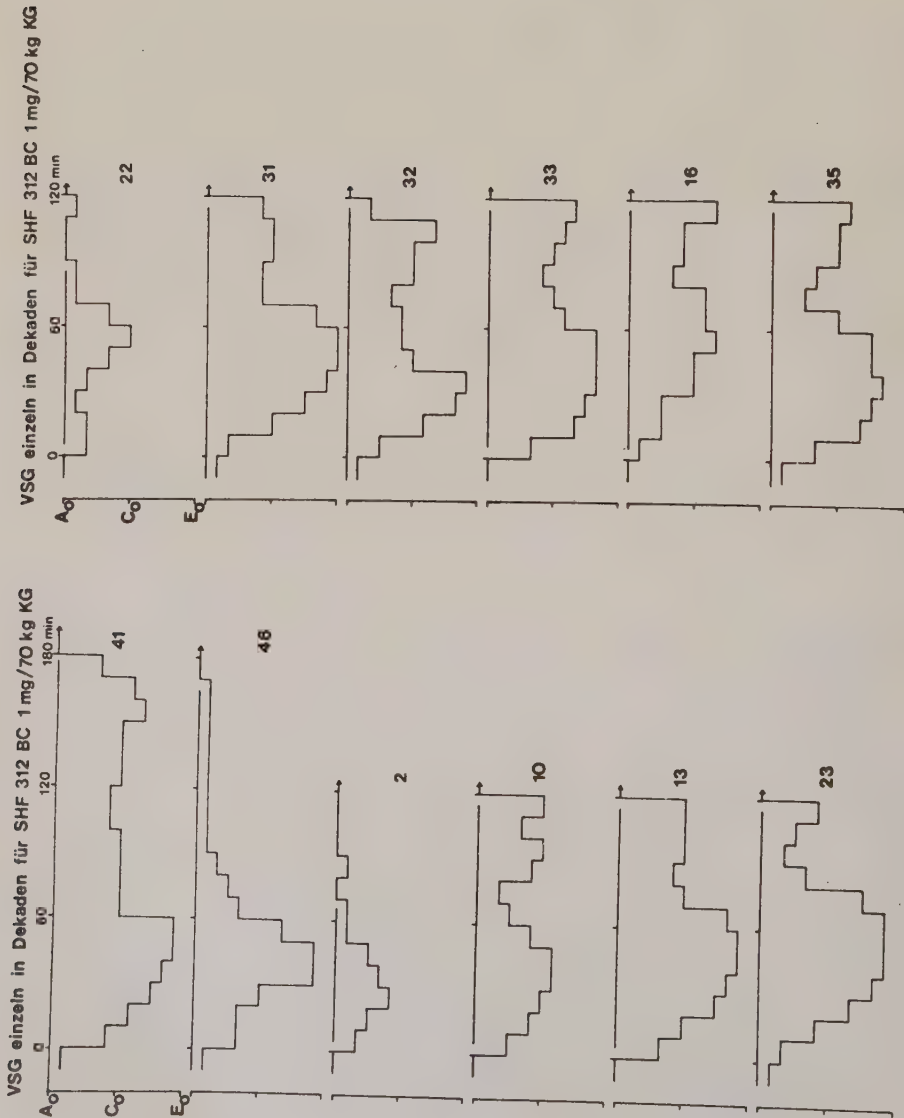


Abb. 7 c

12 Einzel-VSG in Dekadendarstellung aus Abb. 6 a-1
für SHF 312 BC 1 mg/ 70 kg KG



7.1.4. Mittelwertkurven der Vigilosomnogramme mit Standardabweichung (Abb. 8a, 9a, 10a, 11a).

Für jede Substanzgruppe wurde pro 40-Sek.-Epoche aus den 12 Vigilanzwerten der Probanden ($A_0=1$ bis $E=13$) der Mittelwert berechnet und gegen die Zeit $t = 0$ bis 120 Min. aufgetragen. Zu jedem Mittelwert wurde als Maß der individuellen Streuung die Standardabweichung (s.Pkt. 5) errechnet und im Diagramm als senkrechte dünne Linie abgebildet.

Diszepem 7 mg / 70 kg KG (Abb. 8a)

Bis zum Zeitpunkt $t = 10$ Min. steiler Wirkungseintritt ($B_1 - B_2$), danach etwas geringere Wirkungszunahme. Bereits nach 19 Minuten wird C_0 erreicht, das bis $t = 63$ Min. anhält. Dann relativ rascher Wirkungsrückgang ($A_2 - B_0$) bis $t = 80$ Min.; diese leichten Vigilanzstadien werden bis zur Weckreaktion nach 120 min. gehalten. Die Standardabweichung nimmt anfangs stetig zu, erreicht zwischen der 25. und 70. Minute ein Maximum und nimmt bis $t = 120$ Min. wieder langsam ab.

SHF 312 BB 1 mg / 70 kg KG (Abb. 9a)

Rasches Absinken auf leichtere Schlafstadien (B_0) innerhalb der ersten 3 Minuten; dann etwas langsamere Zunahme der Schlaf-tiefe bis $t = 23$ Min., wo C_0 erreicht wird. Bis zur 70. Min. pendeln sich die Vigilanzwerte auf ein Plateau ($B_2 - C_0$) ein; ab hier nimmt die Schlaf-tiefe langsam auf leichtere Schlafstadien ($A_2 - B_0$) ab bis zum Weckreiz. Die Standardabweichung nimmt bis zur 25. Minute stetig zu, maximale Werte bis $t = 70$ Min., dann wieder allmähliche Abnahme. Sowohl im Wirkungseintritt (Erreichen von C_0 in der 23. Minute) als auch im weiteren Verlauf zeigt die Kurve weitgehende Übereinstimmung mit dem Mittelwert-Vigilosomnogramm nach Diszepem.

SHF 312 BC 1 mg / 70 kg KG (Abb. 10a)

Der Wirkungseintritt gleicht dem der beiden oben genannten Substanzen (Erreichen von C_0 in der 20. Minute), im Gegensatz zu diesen kommt es aber im weiteren Verlauf zu einer weiteren gleichmäßigen Wirkungszunahme unter Erreichen tieferer Schlafstadien ($D_0 - D_1$) bis etwa zur 43. Minute; von da

Abb. 8a, 9a Mittelwert-Vigilosomnogramme mit Standardabweichung für Diazepam 7 mg/ 70 kg KG und SHF 312 BB 1 mg/ 70 kg KG

Abb. 8b, 9b Mittelwertkurve aus den VSG in Dekadenderstellung für Diazepam 7 mg/ 70 kg KG und SHF 312 BB 1mg/ 70 kg KG

Abb. 8a

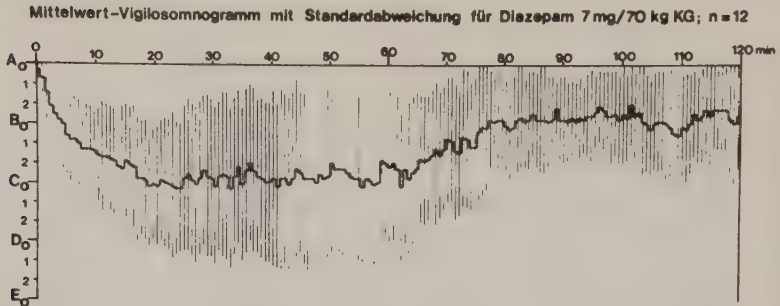


Abb. 8b

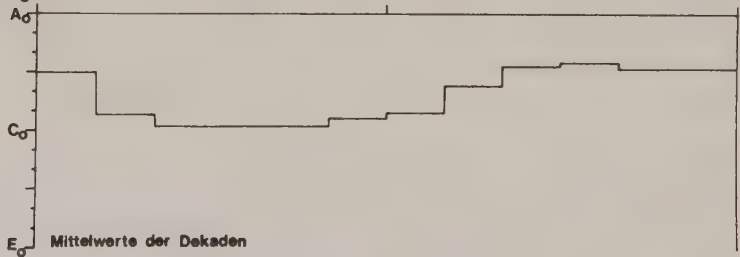


Abb. 9a

Mittelwert-Vigilosomnogramm mit Standardabweichung für SHF 312 BB 1mg/70 kg KG; n=12

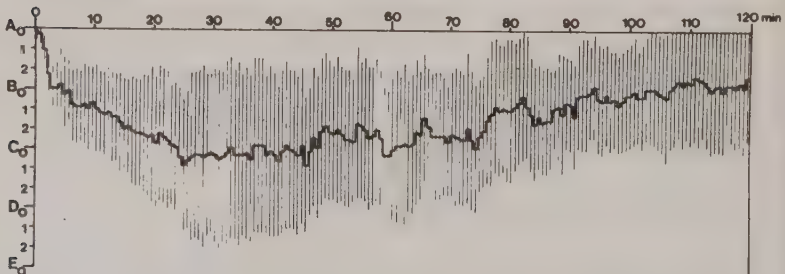


Abb. 9b

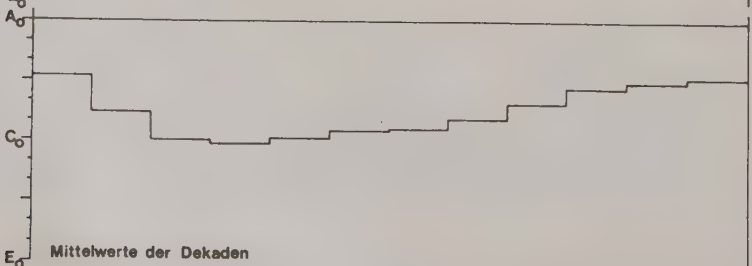


Abb. 10a, 11a Mittelwert-Vigilosomnogramme mit Standardabweichung für SHF 312 BC 1 mg/ 70 kg KG und Lorazepam 2 mg/ 70 kg KG

Abb. 10b, 11b Mittelwertkurven aus den VSG in Dekadenderstellung für SHF 312 BC 1mg/ 70 kg KG und Lorazepam 2 mg/ 70 kg KG

Abb. 10a

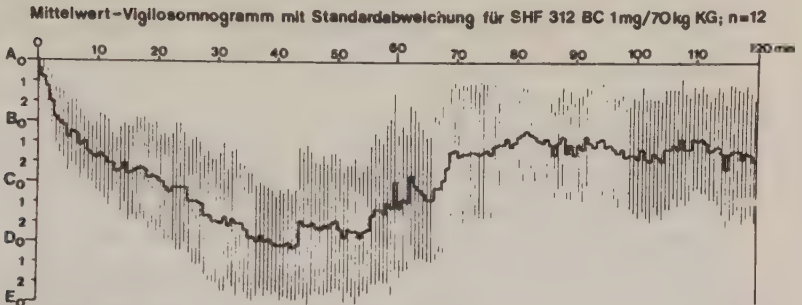


Abb. 10b

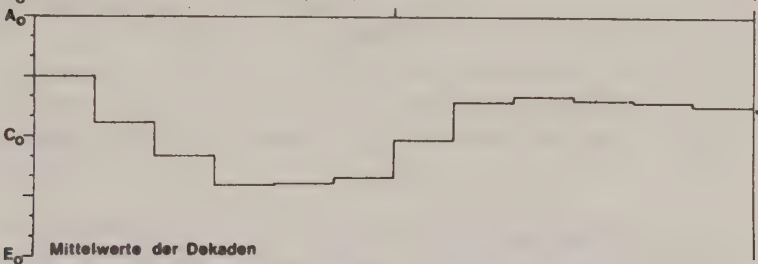


Abb. 11a

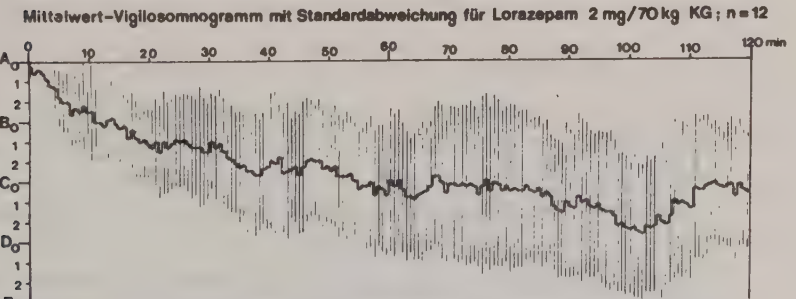


Abb. 11b



an allmähliches Absinken in mittlere Schlafstadien. Ab der 70. Minute verläuft die Mittelwert-Vigilanz in einem Plateau, das um 1 bis 2 Schlafstadien höher als bei SHF 312 BB und Diazepam während der gleichen Zeitspanne angesiedelt ist. In Bezug auf die individuelle Streuung in der Einschlafdynamik zeigen die entsprechenden Werte unter SHF 312 BC im Gegensatz zu SHF 312 BB, Diazepam (und Lorazepam), eine auffallend geringe Abweichung selbst in den maximalen Schlafstadien.

In diesem Zusammenhang erscheint es interessant, auch das Mittelwert-Vigilosomnogramm mit Standardabweichung für Lorazepam 2 mg / 70 kg KG zu betrachten (Abb. 11a), das im Rahmen einer Parallelstudie "Lorazepam im Vergleich zu Diazepam" (12) unter gleichen Bedingungen gewonnen wurde: hier findet sich eine relativ langsame Wirkungszunahme; ab der 10. Minute nimmt die Wirkung noch langsamer, aber stetig zu bis zum Erreichen des Vigilanzstadiums D_0 in der 104. Minute (wobei C_0 erst nach 54 Minuten erreicht wurde). Von da an bis zum Zeitpunkt $t = 120$ Minuten fällt die Wirkung auf Werte zwischen C_0 und C_1 ab.

7.1.5. Mittelwerte der Dekaden

Auch aus den 12 Vigilosomnogrammen je Substanzgruppe in Dekadendarstellung wurden Mittelwertkurven dargestellt (Abb. 8b, 9b, 10b, 11b). Diese Darstellung zeigt bei geglättetem Kurvenverlauf besonders anschaulich Eintritt und weiteren Verlauf der Wirkung. Zum besseren optischen Vergleich der Kurvenverläufe wurden die Dekaden-Mittelwert-Vigilosomnogramme für SHF 312 BB und SHF 312 BC noch einmal zusammen mit der entsprechenden Kurve für Diazepam in einer Abbildung dargestellt (Abb. 12a,b). Es läßt sich hier deutlich erkennen, daß das SHF 312 BB im Wirkungseintritt und -verlauf dem Diazepam sehr stark ähnelt, wobei die Wirkung bei SHF 312 BB ab der 70. Minute etwas langsamer abnimmt. Das SHF 312 BC ist im Wirkungseintritt innerhalb der ersten 20 Minuten mit Diazepam nahezu identisch, fällt dann aber durch eine deutlich stärkere hypnotische Wirkung auf, die auch nach Zurückfallen auf mittlere Schlafstadien gegenüber Diazepam erhalten bleibt.

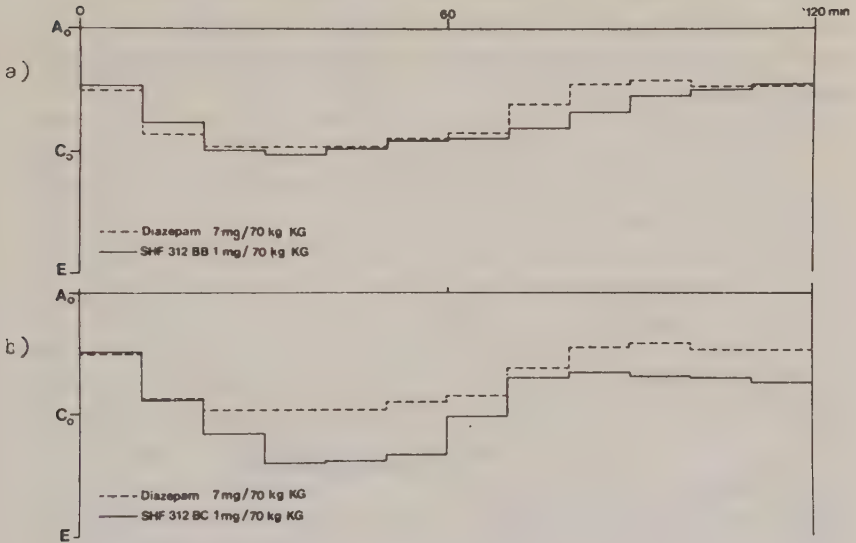
Abb. 12a, 12b

Vergleich der Mittelwert-Vigilosomnogramme in Dekadendarstellung für

a) Diazepam und SHF 312 BB

b) Diazepam und SHF 312 BC

Vergleich der Mittelwert - VSG in Dekaden



7.1.6. Da sich SHF 312 BC durch die stärkste hypnotische Wirkung auszeichnete, erschien es zweckmäßig, das Mittelwert-Vigilosomnogramm dieser Gruppe gegen die Mittelwert-Vigilosomnogramme für Diazepam, SHF 312 BB und Lorazepam (aus der Parallelstudie (18)) aufzutragen (Abb. 13).

SHF 312 BC zeigt einen raschen Wirkungseintritt und stetiges, relativ schnelles Erreichen tiefer Schlafstadien (bis D₀ nach 40 Minuten), um nach 55 Minuten auf mittlere Schlafstadien abzufallen (B₁). Zum Zeitpunkt t = 23 Min., wo sich die Schlafstadien in der SHF 312 BB-Gruppe bei C₀ bis C₁ und in der Diazepam-Gruppe bei C₀ einpendeln, nimmt bei

SHF 312 BC die hypnotische Wirkung stetig weiter zu bis $t = 43$ Minuten. Nach Lormetazepam 2 mg / 70 kg KG können zwar wie beim SHF 312 BC ebenfalls tiefe Schlafstadien ($C_2 - D_0$) erreicht werden, allerdings bei wesentlich längerem Wirkungseintritt und -verlauf (nach 104 Minuten). Anhand dieser vergleichenden Darstellung kann man auch bereits grob abschätzen, daß SHF 312 BB und Diazepam etwa die gleiche hypnotische Gesamtwirkung und demgegenüber SHF 312 BC und Lorazepam eine deutlich stärkere hypnotische Gesamtwirkung haben.

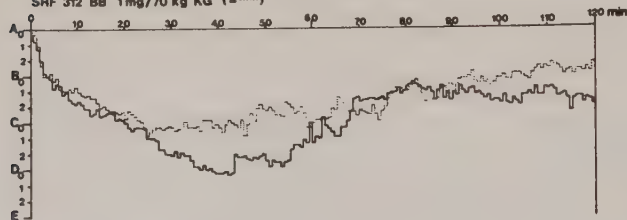
Abb. 13

Vergleich der Mittelwert - Vigilosomnogramme ($n = 12$);

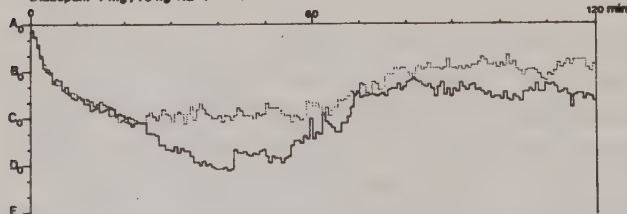
SHF 312 BC 1 mg/70 kg KG (—)

gegen:

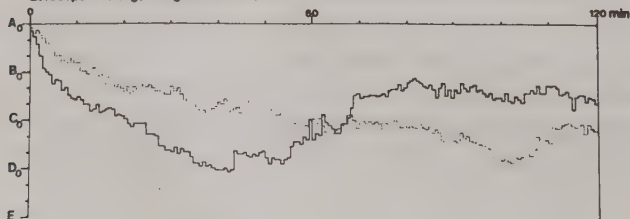
SHF 312 BB 1 mg/70 kg KG (— · — · —)



Diazepam 7 mg/70 kg KG (— · — · —)



Lorazepam 2 mg/70 kg KG (— · — · —)



7.1.7. Mittelwert-Vigilosomnogramm bis $\bar{t}_{C_0}$ mit Streuung (Abb. 14)

Zur Darstellung eventuell unterschiedlicher Einschlafvorgänge wurden in dieser Abbildung die Mittelwertkurven der Einzel-Vigilosomnogramme bis zu dem Zeitpunkt, zu dem erstmals C_0 erreicht, bzw. überschritten wird ($= \bar{t}_{C_0}$), miteinander verglichen. Dieser Vergleich bringt eine unterschiedliche Wirkungs-dynamik der untersuchten Substanzen während der Einschlafphase klar zum Ausdruck. Die schwarzen Quadrate auf der Waagrechten bei C_0 geben wieder, zu welchem Zeitpunkt die einzelne Versuchsperson das EEG-Stadium C_0 erreicht ($= t_{C_0}$); das hohle Quadrat stellt den Mittelwert ($= \bar{t}_{C_0}'$) aus den individuellen Zeiten dar. Bei den Probanden, die während der gesamten Ableitungsdauer C_0 nicht erreicht haben (zwei bei Diazepam, einer bei SHF 312 BB), wurde aus rechnerischen Gründen eine Einschlafzeit von 120 Minuten angenommen, da weder $t=0$ noch $t=\infty$ sinnvoll erschien. Die schwarzen Punkte auf der Senkrechten bei $\bar{t}_{C_0}$ geben die Vigilanzstadien an, in denen sich die einzelnen Probanden zum Zeitpunkt $\bar{t}_{C_0}$ tatsächlich befinden (C_0 ist der Mittelwert aus den individuellen EEG-Stadien).

Beim Diazepam wird der Mittelwert $\bar{t}_{C_0}$ nach 19 Min. erreicht. 9 der 12 Probanden (das entspricht 75 %) erreichen bereits vor diesem Zeitpunkt C_0 , einer erst danach, und 2 Versuchspersonen schlafen gar nicht ein ($t=120$ Min., s.o.). Wegen dieser beiden Ausreißer liegt der zeitliche Mittelwert $\bar{t}_{C_0}'$ auch jenseits von $\bar{t}_{C_0}$, nämlich bei 28 Minuten.

Bei SHF 312 BB beträgt $\bar{t}_{C_0} = 23$ Minuten. 8 der Probanden (67 %) befinden sich schon vorher bei C_0 , 4 erreichen erst später oder gar nicht C_0 : so gibt es auch in dieser Gruppe ein Individuum, das nicht eingeschlafen war ($t=120$ Min.), sowie einen relativ spät Einschlafenden ($t=67$ Min.). Daher liegt auch hier der zeitliche Mittelwert $\bar{t}_{C_0}'$ jenseits von $\bar{t}_{C_0}$, bei 30 Minuten. Sowohl hier, als auch bei der Diazepamgruppe erkennt man den Einfluß der 3 Ausreißer auch bei der Betrachtung der individuellen Vigilanzwerte bei $\bar{t}_{C_0}$.

Bei SHF 312 BC wird C_0 im Mittelwert erstmals nach 20 Min. erreicht. Wie nach Diazepam haben bereits 9 Probanden (75 %) vor diesem Zeitpunkt C_0 erreicht oder überschritten. Der zeitliche Mittelwert $\bar{t}_{C_0}$ liegt hier bei 17 Minuten. Betrachtet man die individuellen Vigilanzwerte bei $\bar{t}_{C_0}$, so fällt auf, daß 6 Probanden (50 %) sich bei $\bar{t}_{C_0} = 20$ Min. bereits in den tieferen Schlafstadien C_2 und D_0 befinden.

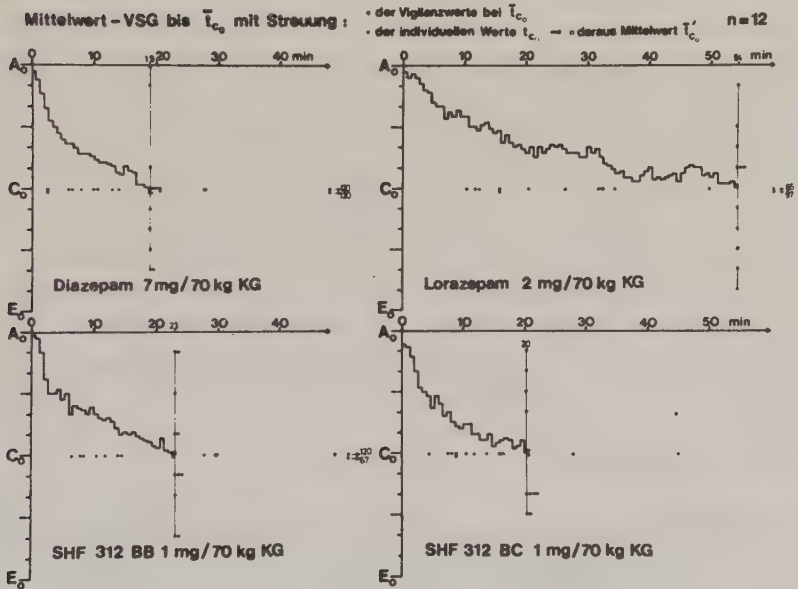
In diesem Zusammenhang soll das entsprechende Ergebnis nach Gabe von Lorezepam 2 mg / 70 kg KG (18) nicht unerwähnt bleiben: es fällt hier die im Vergleich zu den anderen 3 Substanzen deutlich langsamere Wirkungszunahme auf; $\bar{t}_{C_0}$ beträgt bei Lorezepam 54 Minuten. Zu diesem Zeitpunkt haben 10 Probanden (83 %) C_0 bereits erreicht oder unterschritten. Da hier alle Individuen bis $t=120$ Min. das Schlafstadium C_0 durchschritten haben, liegt auch hier der zeitliche Mittelwert $\bar{t}_{C_0}$ früher als $\bar{t}_{C_0}$, nämlich bei 32 Minuten.

Abb. 14 Mittelwert-VSG (wie Abb. 8a bis 11a) bis zum Erreichen des Mittelwertes = C_0 bei $\bar{t}_{C_0}$ und Streuung:

a) der individuellen Vigilanzwerte bei $\bar{t}_{C_0}$

b) des individuellen Zeitpunktes t_{C_0} , zu dem der jeweilige Proband C_0 erreichte (wenn nicht, gilt $t=120$ Min.)

□ = Mittelwert hieraus = $\bar{t}_{C_0}$



7.1.8. Mittlere Latenzzeit mit Standardabweichung (Abb. 15)
Es wurde der Mittelwert der individuellen Zeiten errechnet, die vom Beginn der Injektion bis zum Auftreten erster erkennbarer EEG-Veränderungen verstrichen war (siehe Pkt.6.1.) Diese gemittelten Zeiten unterscheiden sich nur geringfügig voneinander: während es nach Gabe von Diazepam im Mittel nach 71 Sek. zur ersten EEG-Veränderung kommt, wurden nach SHF 312 BB 80 Sek. und nach SHF 312 BC 88 Sek. mittlere Latenzzeit benötigt. Die Standardabweichung ist bei der SHF 312 BB-Gruppe am geringsten.

7.1.9. Mittlere Einschlafzeit ($=\bar{t}_{Co}'$) mit Standardabweichung (Abb. 16). Aus den individuellen Zeiten, zu denen erstmals das Schlafstadium C_0 erreicht wurde (= Einschlafzeit, siehe Pkt. 6.1.), wurde der Mittelwert $\bar{t}_{Co}'$ errechnet (siehe Pkt. 7.1.7.). Wie schon aus den vorausgehenden Kurvenderstellungen ersichtlich geworden ist, zeigt sich auch hier weitgehende Ähnlichkeit in der Wirkungs-dynamik zwischen Diazepam und SHF 312 BB: die mittlere Einschlafzeit beträgt bei Diazepam 28 Minuten, bei SHF 312 BB 30 Minuten. Bei beiden Substanzgruppen findet sich - bedingt durch die 3 Individuen (zwei bei Diazepam, einer bei SHF 312 BB), die während der Ableitungszeit $t = 120$ Min. nicht eingeschlafen waren - eine relativ hohe Standardabweichung. SHF 312 BC ragt hier wieder deutlich heraus mit einer mittleren Einschlafzeit von 16 Min. und relativ geringer Standardabweichung.

7.1.10. Mittlere Dauer der hypnotischen Wirkung (siehe Pkt. 6.1.) mit Standardabweichung (Abb. 17).

Aufgrund der Einzel-Vigilosomnogramme wurden die Zeitspannen, in denen sich eine Versuchsperson im Vigilenzstadium C_0 oder tiefer befand, addiert und für jede Substanzgruppe gemittelt. Während die mittlere hypnotische Dauer und die Standardabweichung bei Diazepam und SHF 312 BB nahezu im gleichen Bereich liegt (46, bzw. 49 Min.), unterscheidet sich SHF 312 BC mit einer mittleren hypnotischen Dauer von 68 Min. (!) bei relativ geringer Standardabweichung deutlich von den Vergleichssubstanzen.

Abb. 15 Mittlere Latenzzeit mit Standardabweichung: Zeit (gemittelt, $n=12$) bis zum Auftreten erster EEG-Veränderungen

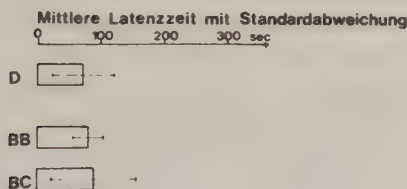


Abb. 16 Mittlere Einschlafzeit mit Standardabweichung: Zeit (gemittelt, $n=12$), in der die einzelnen Probanden das EEG-Stadium C_0 erreichten (wenn nicht, $t=120$ Min)

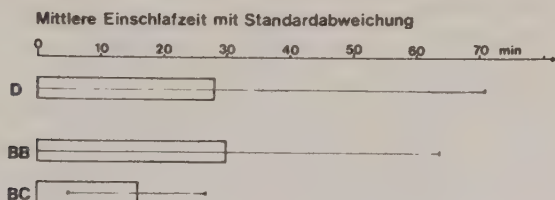


Abb. 17 Mittlere hypnotische Dauer mit Standardabweichung: Zeit (gemittelt, $n=12$), die die Probanden im EEG-Stadium C_0 und tieferen (bis E) verbrachten

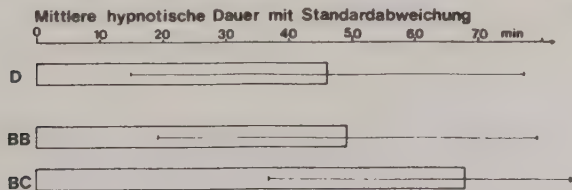


Abb. 15 - 17: Vergleich SHF 312 BB 1 mg/70 kg KG und SHF 312 BC 1 mg/70 kg KG gegenüber Diazepam 7 mg/70 kg KG; $n=12$

7.1.11. Verteilungsprofile der Schlafstadien (Abb. 18).
Hierfür wurden die absoluten Zeiteinheiten gemessen, die sich für die einzelnen EEG-Stadien während der gesamten Ableitungsdauer ergaben, und in prozentuale Anteile der Gesamtzeit $t = 120$ Min. umgesetzt. Die Verteilungsprofile zeigen einen allgemein verhältnismäßig hohen Anteil von Wachstadien, relativ geringe Anteile von Einschlafstadien, größere Anteile von leichten und ein unterschiedliches Ausmaß an mittleren und tiefen Schlafstadien. Diese charakteristische Verteilung entspricht der physiologischen Schlafstadienverteilung, wie sie auch im gesunden Nachtschlaf zu finden ist (37). Die Verteilungsprofile der EEG-Stadien bei den Substanzgruppen Diazepam und SHF 312 BB zeigen keine wesentlichen Unterschiede. Während hier die Mengenanteile leichter Stadien gegenüber mittleren und tiefen überwiegen, bietet das Verteilungsprofil bei SHF 312 BC verhältnismäßig große Anteile an mittleren und tiefen Schlafstadien. Aus den Verteilungsprofilen für die 13-teilige Skala (Kugler, $A_0 - E$) konnten sodann unschwer die entsprechenden Bezugswerte für die EEG-Stadien-Klassifikation nach Rechtschaffen und Kales (30) ermittelt werden. Die unterschiedliche Streuung wird in der 13-teiligen Skala etwas deutlicher gezeigt, doch kommen die Unterschiede auch befriedigend in der 5-teiligen Skala zum Ausdruck.

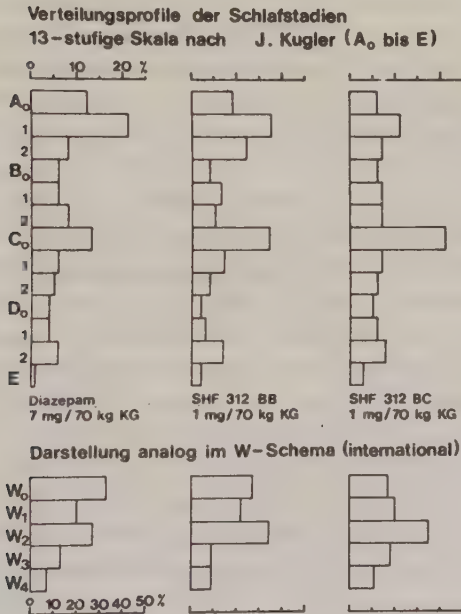
7.1.12. Relative hypnotische Gesamtwirkung (Flächendarstellung, Abb. 19).

Als Maß der hypnotischen Gesamtwirkung wurde die Menge an Flächeneinheiten (F.E.) berechnet, die jedes Einzelvigilogramm mit der Abszisse A_0 zwischen den Werten $t=0$ und $t=120$ Min. einschloß, und für jede Behandlungsgruppe addiert ($n=12$).

$$\text{Formel: } F_n = \sum_{t=0}^{t=120 \text{ Min.}} \text{Vigilanz}_t \cdot \frac{2}{3} \text{ Minuten [F.E.]}$$

Für Diazepam ergeben sich dabei 6048 F.E. und für SHF 312 BB 6528 F.E. . Entsprechend den vorangegangenen Ergebnissen

Abb. 18 Verteilungsprofile der Schlafstadien für Diazepam,
SHF 312 BB und SHF 312 BC;
Länge der Säulen = prozentualer Anteil des jewei-
ligen Schlafstadiums an der gesamten Ableitungs-
dauer



fällt in dieser Darstellung SHF 312 BC durch eine deutlich höhere hypnotische Gesamtwirkung auf (8080 F.E.!).

7.1.13. Prüfstatistische Untersuchung

Anhand der vorliegenden Ergebnisse hebt sich Lormetazepam SHF 312 BC in Bezug auf die Parameter Einschlafdynamik, geringe interindividuelle Streuung, hypnotische Gesamtwirkung und maximale Schlafentiefe vorteilhaft gegenüber der Formulierung SHF 312 BB sowie den Referenzsubstanzen Diazepam 7 mg und Lorazepam 2 mg ab. Da man einen signifikanten Unterschied zwischen SHF 312 BB und SHF 312 BC und zwischen Diazepam und SHF 312 BC erwarten könnte, erschien eine prüfstatistische Untersuchung der Vigilosomnogramme, insbesondere in der Zeit von der 30. bis 60. Minute nach Applikation angezeigt. Zur Parametrisierung wurden die EEG-Ableitungen, unterteilt in 40-Sek.-Epochen, in verschieden lange Zeitintervalle untergliedert, sodaß unter anderen die Zeitbereiche 12. bis 20. Minute, 22. bis 30. Minute, 32. bis 60. Minute und 62. bis 90. Minute erfaßt wurden. So ergaben sich, in Verbindung mit der Schlafentiefe, Flächendarstellungen der hypnotischen Wirkung. Die Überprüfung der Nullhypothesen erfolgte anhand von multivariaten, 3 bis 4 Zeitintervalle übergreifenden einfachen Varianzanalysen (Entscheidungsniveau $\alpha \leq 0.05$)*). Die durch die klinische Inspektion der Daten deutlich gewordenen Unterschiede waren prüfstatistisch nicht zu erhärten.

*) Die prüfstatistische Untersuchung wurde dankenswerterweise durch die Statistische Abteilung der Fa. Schering AG, Berlin, durchgeführt.

Abb. 19 Relative hypnotische Gesamtwirkung

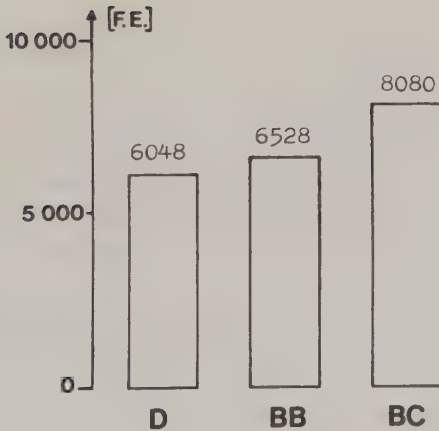
Die Höhe der Säulen entspricht der Gesamtfläche, die von allen Einzel-VSG einer Behandlungsgruppe (n=12) mit der Abszisse A_0 eingeschlossen wird.

D = Diszepem

BB = Lormetazepam (SHF 312 BB)

BC = Lormetazepam (SHF 312 BC)

**Relative hypnotische Gesamtwirkung
(Flächendarstellung)**



7.1.14. Graphoelemente

Es wurden typische Graphoelemente ausgewählt, die für bestimmte EEG-Stadien charakteristisch sind. Einzelne EEG-Stadien werden durch die Häufigkeit des Bestandes an Vertexwellen, K-Komplexen und Sigma-spindeln bestimmt. So treten Vertexwellen in den Schlafstadien $B_1 - B_2$ in der Parietalregion mit einem umschriebenen elektrischen Feld und im Vertex auf. K-Komplexe sind Reaktionen auf psychosensorielle Reize (22). Es sind bilateral auftretende langsame Wellen mit steilem Anstieg, die bisweilen von rascheren Wellen überlagert sind. Sie treten hauptsächlich im leichten Schlaf auf. Sigma-spindeln kommen mit einem Maximum in den Stadien $B_2 - C_0$ vor, es können auch die angrenzenden Stadien B_1 und C_1 einbezogen sein. Dementsprechend gibt es in Abhängigkeit von der Häufigkeit der EEG-Stadien auch zu erwartende Unterschiede in der Häufigkeit einzelner Graphoelemente. Rho-Wellen (23), die in den Schlafstadien B_1 und B_2 , also in der Einschlaf- und Aufwachphase auftreten, blieben in dieser vergleichenden Darstellung unberücksichtigt. Die Graphoelemente wurden über den gesamten EEG-Ableitungszeitraum von allen 12 Individuen einer Behandlungsgruppe addiert und graphisch dargestellt (Abb. 20). Es zeigte sich, daß die Anzahl der Vertexwellen bei den Substanzgruppen Diezepam und SHF 312 BB nahezu gleich war, während sie bei SHF 312 BC aufgrund der hier auftretenden verlängerten Einschlafphase um den Faktor 1,8 erhöht war. Bei den K-Komplexen ergibt sich kein nennenswerter Unterschied zwischen Diezepam und SHF 312 BB, während diese bei SHF 312 BC gering vermehrt auftraten (Faktor 1,2). Die Anzahl von Sigma-spindeln war bei allen drei Behandlungsgruppen annähernd gleich groß.

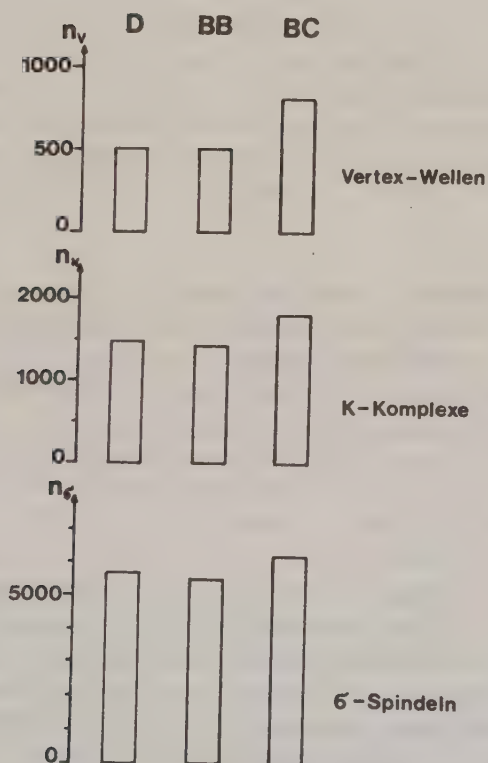
7.2. Ergebnisse der psychodiagnostischen Tests

Aus den Einzelergebnissen je einer Testserie wurden Mittelwerte für die 12 Probanden einer Behandlungsgruppe berechnet. In der graphischen Darstellung (siehe Abb. 21a,b) wurden Leistung und Fehlerrate in den Tests nach 2 1/4 bzw. 4 Stunden (mittlere und rechte Säule in den Abbildungen) auf die

Abb. 20 Graphoelemente summarisch

Die aufgetretenen Graphoelemente je 40-Sek.-Intervall wurden für alle 12 Probanden jeder Substanzgruppe über den gesamten Versuchsablauf summiert

Graphoelemente summarisch



Ausgangsleistung bzw. Fehlerrate vor der Injektion mit 100 % (linke Säule in der Abbildung) bezogen. In der Darstellung ist nach oben jeweils die Leistung und nach unten die Fehlerrate aufgetragen. Zum besseren optischen Vergleich sind in den Darstellungen für SHF 312 BB und SHF 312 BC jeweils die Leistung und Fehlerrate bei Diazepam eingezeichnet.

7.2.1. Kognitive Leistung und Konzentration (KLT, d₂-Test, Zahlensymboltest), Reaktionsvermögen (Wiener Reaktionsgerät) und Feinmotorik (Motorische Leistungsserie).

Konzentrations-Leistungs-Test (KLT):

Bei allen Behandlungsgruppen kommt es zu einer Leistungssteigerung sowohl nach 2 1/4 als auch nach 4 Stunden. Bei Diazepam 7 mg/70 kg KG ist dies am stärksten ausgeprägt. Die Fehlerrate nimmt bei allen 3 Substanzgruppen im selten Maße ab.

d₂-Test:

Bei allen Behandlungsgruppen besteht nach 2 1/4 und 4 Stunden eine geringe Leistungssteigerung gegenüber der Ausgangswerten. Die Fehlerrate nimmt in der Diazepam- und in der SHF 312 BB-Gruppe im 2. Test stark ab (auf ca. 50 %), um im 3. Testdurchgang wieder leicht anzusteigen. Bei der SHF 312 BC-Gruppe nimmt die Fehlerrate bis zum 3. Test stetig ab.

Zahlensymbol-Test:

Nach 2 1/4 Stunden kommt es bei allen Substanzgruppen zu einer geringen Leistungsabnahme, nach 4 Stunden nimmt die Leistung wieder etwas zu, am stärksten bei Diazepam (um 16 %). Die Fehlerraten zeigen beim Zahlensymbol-Test im 1. Test vernachlässigbar kleine Werte, die sich nach 2 1/4 bzw. 4 Stunden nur sehr geringfügig ändern.

Wiener Reaktionsgerät:

Nach Gabe von Diazepam kommt es im 2. Test zu einem stärkeren Leistungsanstieg, nach Gabe von SHF 312 BB und SHF

312 BC zu einem nur leichten Leistungsanstieg. Im 3. Test sinkt dann die Leistung bei der Diazepamgruppe leicht ab, bleibt bei SHF 312 BB gleich und fällt bei SHF 312 BC um 11 % gegenüber dem Ausgangswert ab. Die Fehlerrate nimmt bei Diazepam leicht ab, wohingegen sie bei beiden galenischen Formulierungen von Lormetazepam zunimmt.

Motorische Leistungsserie:

Die Ergebnisse der 4 motorischen Tests "Aiming", "Umstücken", "Tapping" und "Liniennechföhren" wurden innerhalb jeder Substanzgruppe zu einem Mittelwert zusammengefaßt. Somit ergibt sich eine sehr geringe, stetige Leistungssteigerung bis 4 Stunden nach Injektion bei SHF 312 BB, während die Leistung in der Diazepam- und SHF 312 BC-Gruppe zunächst abfällt, um im 3. Test leicht über den Ausgangswert anzusteigen. Die Fehlerrate ändert sich nur unwesentlich bei SHF 312 BB, fällt dagegen bei SHF 312 BC und Diazepam im 2. und 3. Test leicht ab.

In der psychometrischen Testserie konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Das gelegentlich günstigere Abschneiden von Diazepam kann daher nicht bewertet werden.

7.2.2. Befindlichkeitstest nach Zerssen

Aus den angegebenen Empfindungen, zu denen der Befragte tendierte, wurde nach vorgegebenem Schema (39) der Bf-S-Faktor ermittelt. Dieser stellt bei niedrigen Werten relatives Wohlbefinden, bei hohen Werten relatives Unbehagen dar. Da die 2 jeweils letzten Probanden jeder Substanzgruppe aufgrund der 3-stündigen EEG-Ableitung den 2. Test nicht ausführen konnten, blieben sie hier unberücksichtigt, also war $n=10$. Während sich bei der Diazepam- und SHF 312 BC-Gruppe die Stimmung nach 2 1/4 Stunden bessert und nach 4 Stunden wieder auf die Ausgangslage zurückgeht, verschlechtert sich die Befindlichkeit bei der SHF 312 BB-Gruppe nach 2 1/4 Stunden, um sich nach 4 Stunden wieder über die Ausgangslage hinaus zu verbessern.

Abb. 21a Vergleich SHF 312 BB 1 mg/70 kg KG gegenüber Diazepam 7 mg/70 kg KG

Testergebnisse KLT, d_2 -Test, Zahlensymboltest, Wiener Reaktionsgerät, Motorische Leistungsserie

1. Säule = Ausgangswert = 100 %

2. und 3. Säule = Veränderung relativ zum Ausgangswert

oben: Leistung für BB (Volllinie) und D (gestrichelt)
unten: Fehler

Vergleich SHF 312 BB 1mg/70 kg KG (—) gegenüber
Diazepam 7mg/70 kg KG (---) ;

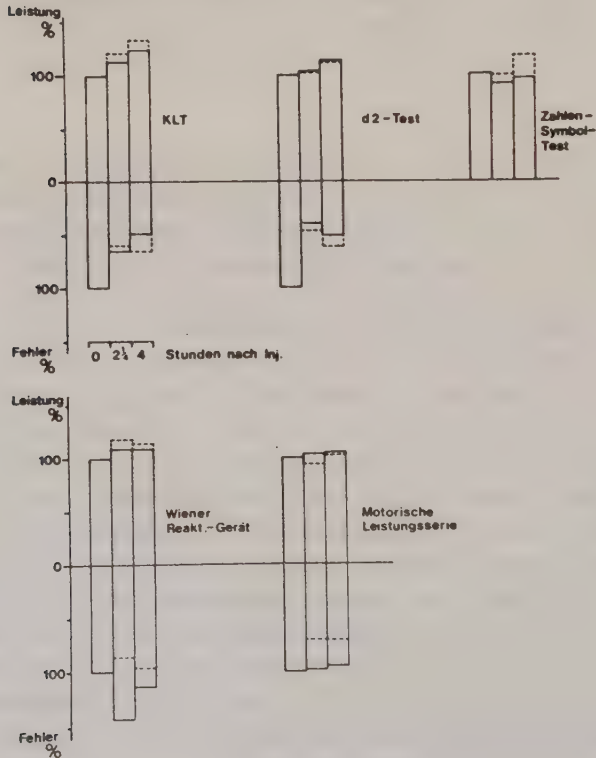


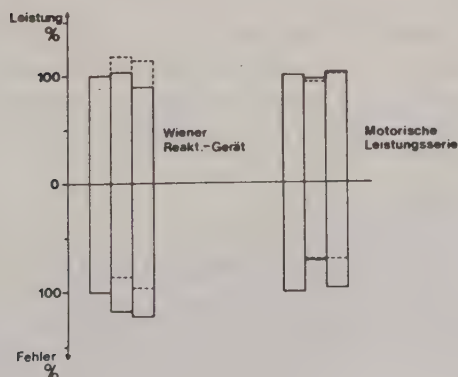
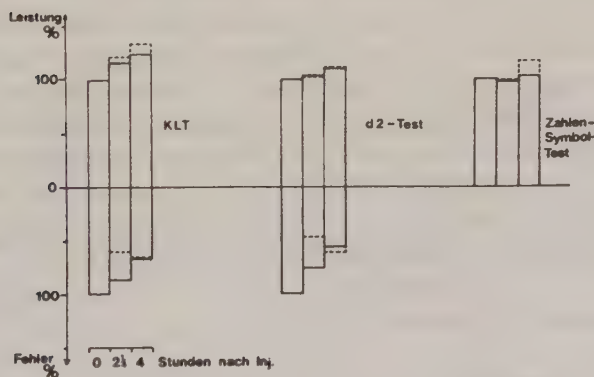
Abb. 21b Vergleich SHF 312 BC 1 mg/70 kg KG gegenüber Diazepam 7 mg/70 kg KG
 Testergebnisse KLT, d_2 -Test, Zahlensymboltest,
 Wiener Reaktionsgerät, Motorische Leistungsserie

1. Säule = Ausgangswert = 100 %

2. und 3. Säule = Veränderung relativ zum Ausgangswert

oben: Leistung für BC (Volllinie) und D (gestrichelt)
 unten: Fehler

Vergleich SHF 312 BC 1 mg/70 kg KG (—) gegenüber
 Diazepam 7 mg/70 kg KG (---) ;



7.2.3. Beschwerdeliste

Von den 36 in der entsprechenden Liste (siehe Anhang S.65) aufgeführten Beschwerden und 5 zusätzlich angegebenen, die die Probanden frei formulieren sollten, wurden diejenigen für die graphische Darstellung (Abb. 22) herausgegriffen, die am häufigsten angegeben wurden. Es waren dies Kopfschmerz, Müdigkeit, Gleichgewichtsstörungen, Benommenheit, Schwächegefühl, Mattigkeit, Energielosigkeit, Konzentrationsschwäche, übermäßiges Schlafbedürfnis und Schwindelgefühl. Die Ordinate in der Darstellung bezeichnet die Anzahl der Fälle in % bei $n = 10$ Versuchspersonen, in denen die jeweilige Beschwerde angegeben wurde. Läßt sich aus der Übersicht eine in etwa gleiche Häufung der Beschwerden unter Diazepam und SHF 312 BC erkennen, so treten unter SHF 312 BB die Beschwerden etwas gehäuft auf (vor allem Müdigkeit, Mattigkeit, Benommenheit). Beim statistischen Vergleich der Beschwerden Müdigkeit, Mattigkeit und Energielosigkeit, die unter dem Begriff "Schläfrigkeit" zusammengefaßt wurden, erwiesen sich Diazepam, Lormetazepam SHF 312 BB und Lormetazepam SHF 312 BC in den Parametern als ähnlich, lediglich bei den 4-Stunden-Werten ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Diazepam und SHF 312 BB und SHF 312 BC zugunsten von beiden letzteren.

7.3. Messung der Nebenwirkungen

7.3.1. Venenreizung

Die Auswirkung der Venenreizung wurde aus den Venenreizungsbögen (siehe Anhang S.71) in eine graphische Darstellung übertragen, die die Abb. 23 veranschaulicht. Für die 3 Behandlungsgruppen läßt sich hieraus erkennen:

Diazepam 1 mg/70 kg KG:

In einem Viertel der untersuchten Fälle kam es zu einer lokalen Venenreaktion (eine massive Thrombophlebitis, 2 leichtere Phlebitiden). 10 von 12 Probanden gaben einen mehr oder weniger starken Injektionsschmerz an.

Lormetazepam SHF 312 BB 1mg/70 kg KG:

Nur bei einem der 12 untersuchten Fälle kam es zu einer lokalen Venenreizung (mittelgradige Thrombophlebitis), 8 von 12 Probanden verspürten einen Injektionsschmerz.

Lormetazepam SHF 312 BC 1mg/70 kg KG:

In der Hälfte aller Fälle war eine lokale Venenreizung zu beobachten (3 Thrombophlebitiden, darunter eine massive, und 3 leichtere Fälle von Phlebitis). Zu Injektionsschmerzen kam es hier in sämtlichen Fällen.

Abb. 22 Beschwerdeliste

Höhe der Säulen = Anzahl der Probanden in %, die die angegebenen Beschwerden zum jeweiligen Zeitpunkt verspürten

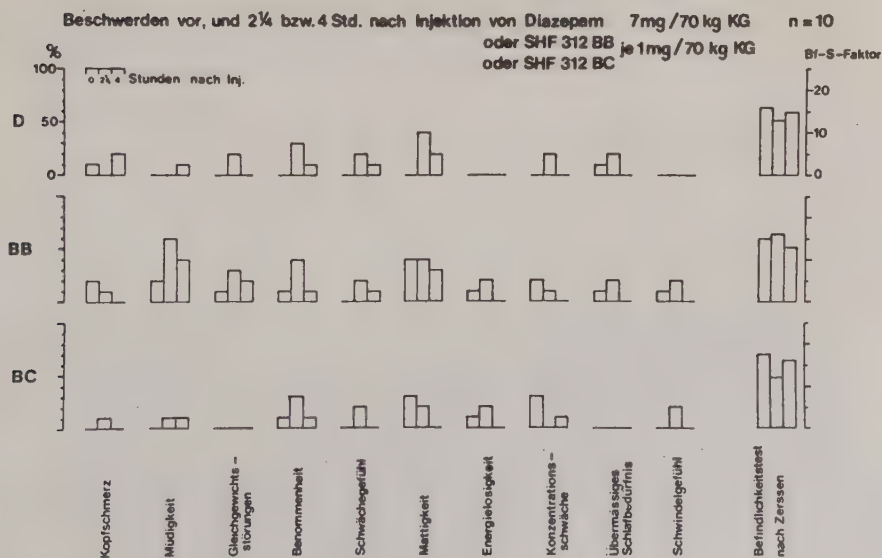
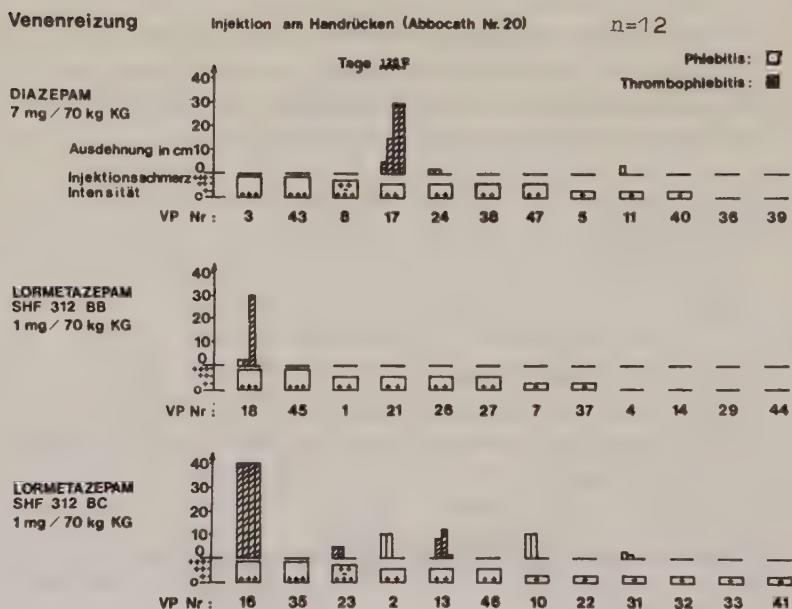


Abb. 23 Venenreizung nach i.v. Gabe von Diazepam 7 mg/
70 kg KG, Lormetazepam SHF 312 BB 1 mg/70 kg KG und
Lormetazepam SHF 312 BC 1 mg/70 kg KG (n = je 12);
Injektionsschmerz von links nach rechts abnehmend



In diesem Zusammenhang sei auch auf das entsprechende Ergebnis aus dem Versuch Lorazepam 2 mg/70 kg KG gegenüber Diazepam 7 mg/70 kg KG (18) hingewiesen: sowohl Häufigkeit und Stärke des Injektionsschmerzes, als auch Häufigkeit, Grad und Ausdehnung einer späteren Venenreizung sind bei beiden Präparaten in der angewandten Dosierung etwa gleich.

An dieser Stelle sei auch auf entsprechende Ergebnisse in der Literatur über Venenreizung nach i.v. Gabe von Benzodiazepinen erinnert(9,11,25,31,38). Die dort dokumentierten Untersuchungen lassen gewisse Rückschlüsse zu, die sich auf die hier gewonnenen Versuchsergebnisse übertragen lassen. Aus den eigenen Beobachtungen lassen sich folgende Schlüsse ableiten:

1. Es gibt keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Injektionsschmerzes und Folgeerscheinungen in Form von Phlebitis oder Thrombophlebitis. Dies resultiert auch aus den Untersuchungen von D.E. Lengdon, J.R.Harlan und R.L. Bailey (25).
2. Bei allen 4 Präparaten (Lorszepem mit einbezogen, s.o.) wurden Fälle mit Spätkomplikationen beobachtet.

Ferner ist anzunehmen, daß bezüglich Injektionsschmerz und späterer lokaler Venenreizung individuelle Faktoren eine Rolle spielen. In einer nachfolgenden Dissertation (38) über Venenverträglichkeit von Benzodiazepinen wurde näher auf diese Zusammenhänge eingegangen.

7.3.2. Herzfrequenz, Blutdruck

Aus den Puls- und Blutdruckwerten vor Injektion und 2,4,6, 8 und 10 Minuten nach Injektion wurden für jede Substanzgruppe Mittelwerte gebildet. Daraus geht hervor, daß sich bei allen drei Behandlungsgruppen die Herzfrequenz im Mittel kurz nach Injektion geringfügig erhöht, um spätestens nach 10 Minuten wieder auf die ursprüngliche Durchschnittsfrequenz abzufallen. Die Blutdruckschwankungen nach der Applikation bewegen sich bei allen 3 Gruppen im Bereich der Meßgenauigkeit und können daher vernachlässigt werden.

8. ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

8.1. EEG-Auswertung

Bei 20 der 36 erfaßten EEG-Ableitungen (s. Pkt. 7.1.3.) zeigte sich ein eindeutig zyklischer Verlauf mit einer Periodik von 90 ± 10 Minuten, wie sie uns auch aus den Untersuchungen im Nachtschlaf als physiologischer Rhythmus bekannt ist (37). Es kam dabei auch zu einem Wechsel von Stadien mit langsamen Wellen (Slow-Wave-Sleep) mit REM-Perioden (Paradoxaler Schlaf mit REM-Phasen), wobei auch die wesentlichen Charakteristika der klassischen REM-Perioden, nämlich die Kombination der EEG-Stadien A_2 und B_0 mit Serien rascher Bulbustbewegungen erkennbar waren. Derartige periodische Schwankungen wurden bisher nur ungenügend erfaßt, weil durch die Erstellung von Mittelwert-Vigilosomnogrammen und die damit verbundene Glättung der Kurven die individuell verschiedene Zykluslänge völlig ausgeglichen wird und nicht mehr sichtbar ist. Allerdings werden hier Unterschiede in der hypnotischen Wirkung sichtbar:

Diazepam, in einer Dosis von 7 mg / 70 kg KG i.v. appliziert, hat einen schnellen Wirkungseintritt, erreicht das hypnotische Maximum relativ früh, hat ein Plateau mittlerer Schlafstadien zwischen der 20. und 60. Minute und nach Absinken in leichtere Stadien eine weitere Abflachung von der 80. Minute bis zum Weckreiz nach 120 Minuten.

Lormetazepam SHF 312 BB, in der Dosis von 1 mg / 70 kg KG i.v. gegeben, zeigt nahezu den gleichen Kurvenverlauf im Mittelwert-Vigilosomnogramm wie Diazepam: rascher Wirkungseintritt, frühes Maximum, ein Plateau von der 25. bis 45. Minute und allmähliches Absinken auf leichtere Stadien.

Lormetazepam SHF 312 BC, 1 mg / 70 kg KG i.v. gegeben, nimmt gegenüber gegenüber den beiden vorher genannten Substanzen im Mittelwert-Vigilosomnogramm eine Sonderstellung ein: die Wirkung tritt zwar genauso rasch ein wie bei diesen, aber dort, wo bei Diazepam und SHF 312 BB bereits die maximale

Schlafstadien erreicht ist (20. bis 25. Minute), fällt die SHF 312 BC - Kurve mit gleicher Geschwindigkeit in den Bereich tieferer Stadien, wo sie ca. in der 40. Minute ihr Maximum erreicht. Nach einem Knick in der 43. Minute fällt die Kurve erst langsam, dann rascher auf leichtere Stadien zurück, wo sich ab der 70. Minute ein Plateau bildet, das aber um 1 bis 2 Schlafstadien höher liegt als bei Diazepam und SHF 312 BB in dieser Zeitspanne. Die Standardabweichung, die die Unterschiede in der individuellen Einschlafdynamik darstellt, und bei Diazepam und SHF 312 BB im Bereich maximaler Schlafstadien sehr große Werte annimmt, ist bei SHF 312 BC selbst in diesem Bereich auffallend gering.

Lorezepam (18), in einer Dosierung von 2 mg / 70 kg KG i.v. injiziert, zeigt gegenüber den Vergleichssubstanzen eine stark verzögerte Einschlafdynamik, ohne mittlere Schlafstadien wesentlich zu überschreiten und eine über mehrere Stunden anhaltende Wirkung, so daß sich diese Substanz für anästhesiologische Belange als weniger geeignet erweist.

Der Vergleich der mittleren hypnotischen Dauer, der relativen hypnotischen Gesamtwirkung (Flächendarstellung) und der Mittelwertkurven der Dekaden-Vigilosomnogramme deutet ebenfalls auf eine etwas größere Gesamtwirkung des SHF 312 BC gegenüber Diazepam und SHF 312 BB hin. Die gleiche Tendenz zeichnet sich ab bei der Betrachtung der Verteilungsprofile der Schlafstadien, indem bei SHF 312 BC eine deutliche Verschiebung zugunsten tieferer Schlafstadien zu erkennen ist.

Auch die Verteilung der Graphoelemente deckt sich mit den Ergebnissen der vorher genannten Untersuchungen. Durch die verlängerte Einschlafphase bei SHF 312 BC kommt es hier bei den Vertexwellen zu einem Anstieg um das 1,8-fache gegenüber Diazepam und SHF 312 BB, während sich in der Verteilung der K-Komplexe und Sigmaspindeln kaum nennenswerte Unterschiede zeigen.

Nach den vorliegenden Ergebnissen lag es nahe, den Unterschied

in der hypnotischen Wirkung innerhalb bestimmter Zeitintervalle, insbesondere zwischen der 30. und 60. Minute nach Applikation, zwischen SHF 312 BC und SHF 312 BB und Diazepam auf Signifikanz zu prüfen (siehe Pkt. 7.1.13). Hierbei fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Präparaten in Bezug auf die hypnotische Wirkung.

Abgesehen vom etwas erhöhten hypnotischen Effekt bei SHF 312 BC und unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus der Parallelstudie über Lorezepam 2 mg / 70 kg KG (18) läßt der Vergleich der Ergebnisse - besonders für Diazepam und SHF 312 BB - erkennen, daß diese Art der EEG-Auswertung sehr eindrucksvoll die Möglichkeit bietet, errechnete bzw. angenommene Äquivalenzdosen für Diazepam, Lormetazepam in Galenik BB und BC und Lorezepam auf ihre Verlässlichkeit zu überprüfen.

8.2. Psychodiagnostische Tests

Wenn auch die geringe Zahl der Probanden ($n=10$) und mehr oder weniger starke Schwankungen in den individuellen Testresultaten im Gesamtergebnis eine nur wenig befriedigende Aussagekraft zulassen, so lassen sich doch gewisse Tendenzen ableiten: bei allen 3 Behandlungsgruppen ist häufig eine Leistungssteigerung nach 2 1/4 bzw. 4 Stunden zu beobachten, wofür einerseits ein gewisser Lerneffekt und andererseits möglicherweise auch ein sedierender Effekt der Substanzen verantwortlich gemacht werden kann.

8.3. Nebenwirkungen

Bei den sofort einsetzenden Begleiterscheinungen, also Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Müdigkeit usw. (siehe Abb. 22, Beschwerdeliste) ließen sich keine nennenswerten Unterschiede feststellen. Auch die Häufigkeit eines Injektionsschmerzes, für den der Lösungsvermittler der Substanzen verantwortlich ist (25,31), war bei allen Gruppen nahezu gleich. Was die Spätfolgen (Phlebitis, Thrombophlebitis) anbelangt, so läßt sich ein Vorteil des SHF 312 BB gegenüber den anderen Substanzen erkennen.

9. SUMMARY

1. Es wurden Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen mit intravenöser Injektion von Benzodiazepinen durchgeführt. An je 12 Probanden wurden i.v. injiziert:

Diazepam	7 mg / 70 kg Körpergewicht	
Lormetazepam SHF 312 BB	1 mg / 70 kg	"-
Lormetazepam SHF 312 BC	1 mg / 70 kg	"-
Lorazepam	2 mg / 70 kg	"- (18)

2. Zur Überprüfung der Äquivalenzdosen wurden die EEG-Kurven aufgezeichnet, die polygraphisch in der Zeitspanne von 2 oder 3 Stunden zusammen mit Okulogramm und EKG erfaßt und in Vigilosomnogrammen zum Bestimmen von Vigilanzindices und Schlafstadien benutzt wurden.

3. Es wurden zusätzlich psychdiagnostische Tests durchgeführt.

4. Ferner wurden sofortige und späte Nebenwirkungen (insbesondere Venenreizung) registriert.

5. Ergebnis: Die Äquivalenzverhältnisse zwischen Lormetazepam in den galenischen Zubereitungen SHF 312 BB und SHF 312 BC, Diazepam und Lorazepam konnten zum Großteil bestätigt werden. SHF 312 BB und Diazepam wirken nahezu identisch. SHF 312 BC und Lorazepam hatten einen deutlich stärkeren hypnotischen Effekt, wobei sich bei ersterem ein statistisch signifikanter Unterschied nicht bestätigen ließ und letzteres eine stark verlängerte Einschlafphase erkennen ließ. Injektionsschmerz wurde bei allen untersuchten Substanzgruppen in etwa der gleichen Häufigkeit angegeben, während sich bezüglich der späten Nebenwirkungen (Venenreizung) ein leichter Vorteil für SHF 312 BB gegenüber den anderen Prüfsubstanzen ergibt.

10. ANHANG

Probanden-Information

Probanden -Information

Ziel der Untersuchung: Vergleich verschiedener Benzodiazepine auf EEG u. psychodynamisches Verhalten

Entsprechend einer Randomisierungstabelle werden Sie einer von 4 Gruppen zugeteilt. In diesen 4 Gruppen werden jeweils folgende Substanzen untersucht:

1. Diazepam (Valium) 10 mg
2. Lorazepam (Ativan, Tavor) mg
3. Lormetazepam (Galenische Zubereitung BB) 1 mg
4. Lormetazepam (Galenische Zubereitung BC) 1 mg

Insgesamt 2 1/4 Stunden wird eine kontinuierliche EEG-Ableitung vorgenommen. Während dieser Zeit müssen Sie die Augen geschlossen halten, da sonst eine EEG-Ableitung nicht möglich ist. Zu Ihrer Überwachung wird kontinuierlich ein EKG abgeleitet und der Blutdruck in regelmäßigen Abständen gemessen.

Vor der Injektion der Substanz, sowie 2 1/4 und 4 Stunden danach werden verschiedenen psychodiagnostische Tests durchgeführt.

Beginn der Untersuchung ist entweder 7.30 Uhr oder 9.00 Uhr. Mit dem letzten Test (4 Std. nach der Injektion) ist der Versuch beendet.

Nach der Injektion werden Sie mehr oder weniger tief einschlafen.

In der Nacht vor dem Versuch müssen Sie mindestens 7 Stunden Nachtschlaf haben; am Vorabend dürfen Sie keinen Alkohol zu sich nehmen. Am Versuchsmorgen müssen Sie nüchtern erscheinen (nicht essen, nicht trinken).

Unter der Einnahme des Medikamentes kann es zu einer Beeinflussung des Reaktionsvermögens (z.B. im Straßenverkehr) kommen, daher dürfen Sie für 24 Stunden kein Fahrzeug lenken. Eine Mißachtung erfolgt auf eigenen Gefahr.

Mögliche Nebenwirkungen:

Längeranhaltende Müdigkeit; evtl. Doppeltsehen; evtl. Schwindel; Injektionsschmerz; evtl. Venenreizung erst nach 1 bis 2 Tagen.

Für die Dauer des Versuchs und evtl. auftretenden Komplikationen sind Sie mit DM 500000,-- versichert. Für die Teilnahme an diesem Versuch erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von DM 150,--.

Einverständniserklärung:

An dem oben beschriebenen Versuch nehme ich freiwillig teil. Ich habe keine weiteren Fragen mehr.

Datum _____

Unterschrift _____

Liste der Probanden; individuelle Maße und Dosis

VP Nr.	Initialen	Verstreichte Substanz	Dosis mg	Körpergew. kg	Kö.grö. cm	Alter	Uhrzeit Injektio:
3	BL. Pe.	Diszepem	8,60	86	185	24	9.30
5	DO. Wo.	"	7,20	72	179	29	9.30
8	MA. He.	"	7,60	76	181	31	11.30
11	VI. Re.	"	8,00	80	183	25	9.30
17	BR. Ch.	"	7,00	70	185	20	9.30
24	KU. Fr.	"	7,00	70	175	27	11.30
36	LO. Si.	"	7,70	77	179	24	11.30
38	KL. He.	"	9,70	97	183	35	11.30
39	JO. Ge.	"	7,80	78	183	25	9.30
40	HE. Jo.	"	6,10	61	170	28	11.30
43	WE. Me.	"	6,60	66	174	24	9.30
47	HA. Hu.	"	9,30	93	181	23	9.30
1	HE. Mi.	SHF 312 BB	1,27	87	189	25	9.30
4	BR. Os.	"	0,86	60	175	29	11.30
7	AM. Ro.	"	1,03	72	184	21	9.30
14	SL. Ro.	"	1,43	100	180	25	11.30
18	PE. Mi.	"	0,81	57	172	26	11.30
21	TR. Hu.	"	1,11	78	186	32	9.30
26	HE. An.	"	0,86	60	184	23	11.30
27	RÜ. Ge.	"	0,89	62	173	25	9.30
29	PE. Ch.	"	1,03	72	180	21	9.30
37	BE. We.	"	1,20	84	185	26	9.30
44	KI. Pe.	"	1,04	73	186	35	9.30
45	FI. Ra.	"	1,18	82	176	21	9.30
2	MA. Ka.	SHF 312 BC	1,14	80	187	25	11.30
10	BA. Wi.	"	1,03	72	181	24	11.30
13	BU. Si.	"	1,19	83	186	23	9.30
16	DO. Jo.	"	0,80	56	169	26	11.30
22	BR. Wo.	"	1,05	74	174	23	11.30
23	RI. Ul.	"	1,07	75	180	19	9.30
31	KR. He.	"	1,19	83	195	24	9.30
32	BE. Ab.	"	0,86	60	172	27	11.30
33	PA. Fr.	"	1,04	73	178	19	9.30
35	FR. Lu.	"	1,11	78	188	25	9.30
41	SA. Ha.	"	1,14	80	181	22	9.30
46	HA. Ro.	"	1,19	83	173	24	9.30

Diszepem 7 mg/70 kg KG

SHF 312 BB 1 mg/70 kg KG

SHF 312 BC 1 mg/70 kg KG

Injektionsdauer: 60 Sek.

Anamnesebogen

ANAMNESEBOGEN

Zuname:	Vorname:		Geb.Datum:			
Größe:	cm	Gewicht:	kg	ja	nein	weiß nicht

1. Befanden Sie sich in letzter Zeit in ärztlicher Behandlung? ☐ ja ☐ nein ☐ weiß nicht
2. Wenn ja, wegen welcher Erkrankung? _____
3. Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit ein? _____
4. Haben Sie schon einmal eine Narkose erhalten? ☐ ja ☐ nein ☐ weiß nicht
5. Wenn ja, haben Sie die Narkose gut vertragen? ☐ ja ☐ nein ☐ weiß nicht
6. Wenn nein, welche Beschwerden hatten Sie? _____
7. Herzerkrankungen (z.B. Herzinfarkt, Herzfehler, Herzschwäche, Herzmuskelentzündung)? ☐ ja ☐ nein ☐ weiß nicht
8. Kreislauferkrankungen (z.B. hoher od. niedriger Blutdruck, Kreislaufschwäche, Atemnot beim Treppensteigen)? ☐ ja ☐ nein ☐ weiß nicht
9. Gefäßerkrankungen (z.B. Durchblutungsstörungen, Krampfadern, Thrombose)? ☐ ja ☐ nein ☐ weiß nicht
10. Lungenerkrankungen (z.B. Tuberkulose, Staublung, Lungenentzündung, Lungenblähung)? ☐ ja ☐ nein ☐ weiß nicht
11. Atemwegserkrankungen (z.B. Asthma, chronische Bronchitis)? ☐ ja ☐ nein ☐ weiß nicht
12. Lebererkrankungen (z.B. Gelbsucht, Fettleber, Leberverhärtung)? ☐ ja ☐ nein ☐ weiß nicht
13. Nierenerkrankungen (z.B. Nierenentzündung, Nierensteine)? ☐ ja ☐ nein ☐ weiß nicht
14. Stoffwechselerkrankungen (z.B. Zuckerkrankheit, Gicht)? ☐ ja ☐ nein ☐ weiß nicht
15. Schilddrüsenkrankungen (z.B. Kropf)? ☐ ja ☐ nein ☐ weiß nicht
16. Nervenleiden (z.B. Krampfleiden, Lähmungen)? ☐ ja ☐ nein ☐ weiß nicht
17. Gemütsleiden u. andere psychiatr. Erkrankungen (z.B. Depressionen)? ☐ ja ☐ nein ☐ weiß nicht
18. Allergien (z.B. Heuschnupfen, Überempfindlichkeit gegen Nahrungsmittel, Medikamente od. and. Substanzen)? ☐ ja ☐ nein ☐ weiß nicht
19. Leiden Sie an einer anderen, oben nicht aufgeführten Erkrankung? _____
20. Wenn ja, an welcher? _____
21. Trinken Sie Alkohol?

nein	selten	regelmäßig geringere Mengen
regelmäßig größere Mengen		
Welche Art von Alkohol trinken Sie regelmäßig?		
Wein	Bier	hochprozentige Getränke
22. Nehmen Sie häufig Schlaf- oder Beruhigungsmittel ein?

ja	nein	weiß nicht
----	------	------------
23. Wenn ja, welche? _____

Beschwerdeliste

BESCHWERDELISTE Name:

Zeitpunkt:

Bitte füllen Sie diese Liste sorgfältig aus. Kreuzen Sie das für Sie zutreffende "ja" oder "nein" an.
Bitte beantworten Sie alle Punkte, lassen Sie keinen aus.

Ich leide jetzt unter folgenden Beschwerden:

1. Kopfschmerzen bzw. Druck im Kopf od. Gesichtsschmerz..... ☒ ja ☐ nein
2. Müdigkeit ☒ ja ☐ nein
3. Gleichgewichtsstörungen ☒ ja ☐ nein
4. Lichtempfindlichkeit ☒ ja ☐ nein
5. Schweißausbrüche ☒ ja ☐ nein
6. Benommenheit ☒ ja ☐ nein
7. Schwächegefühl ☒ ja ☐ nein
8. Appetitlosigkeit ☒ ja ☐ nein
9. Herzklopfen, Herzjagen od. Herztolpern ☒ ja ☐ nein
10. Stiche, Schmerzen od. Ziehen in der Brust ☒ ja ☐ nein
11. Angstgefühl ☒ ja ☐ nein
12. Leibschmerzen (einschl. Magen- od. Unterleibsschmerzen).... ☒ ja ☐ nein
13. Überempfindlichkeit gegen bestimmte Gerüche ☒ ja ☐ nein
14. Mattigkeit ☒ ja ☐ nein
15. Sodbrennen oder saures Aufstoßen ☒ ja ☐ nein
16. Übelkeit ☒ ja ☐ nein
17. Erbrechen ☒ ja ☐ nein
18. Stöhlungsgefühl ☒ ja ☐ nein
19. Durchfall ☒ ja ☐ nein
20. Verstopfung ☒ ja ☐ nein
21. Energielosigkeit ☒ ja ☐ nein
22. Reizbarkeit ☒ ja ☐ nein
23. Grübeleien ☒ ja ☐ nein
24. Starkes Schwitzen ☒ ja ☐ nein
25. Kreuz- od. Rückenschmerzen ☒ ja ☐ nein
26. Gelenk- od. Gliederschmerzen ☒ ja ☐ nein
27. Konzentrationschwäche ☒ ja ☐ nein
28. Schlaflosigkeit ☒ ja ☐ nein
29. Übermäßiges Schlafbedürfnis ☒ ja ☐ nein
30. Schwindelgefühl ☒ ja ☐ nein
31. Todesfurcht ☒ ja ☐ nein
32. Depression ☒ ja ☐ nein
33. Zittern ☒ ja ☐ nein
34. Nacken- und Schulterschmerzen ☒ ja ☐ nein
35. Halsschmerzen ☒ ja ☐ nein
36. Gedankenflucht ☒ ja ☐ nein

Darüber hinaus habe ich noch folgende Beschwerden:

(Stichwortartig auführen)

Lustlosigkeit
nervöse Spannung
Platzangst
zwanghafte Blickwendung

Befindlichkeits-Test nach Zerssen

Prüf-Nr. PFN	Probanden-Nr. PBN	Testcode TCO	Prüfung PTG	Messzeit-Nr. MZN	Karten-Nr. KTN	Tester TTR
1 2 3	4 5 6	7 8 9 10	11 12	13 14	15	16 17
Stunde STD	Minuten MIN	Tag TAG	Monat MON	Jahr JHR	Prüfsiffer PFZ (EEG)	
18 19	20 21	22 23	24 25	26 27	28 29 30 31 32 33 34	35

0551 Bf-S

Anleitung

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftsparen. Bitte entscheiden Sie – ohne lange zu überlegen – welche der beiden Eigenschaften Ihrem augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen vor der eher zutreffenden Eigenschaft ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie ein Kreuz in die Spalte „weder – noch“. Lassen Sie keine Zeile aus!

	eher	eher	weder – noch
Ich fühle mich jetzt:	☐ frisch	☐ matt	☐
	☐ teilnahmslos	☐ teilnahmsvoll	☐
	☐ froh	☐ schwermütig	☐
	☐ erfolgreich	☐ erfolglos	☐
	☐ gereizt	☐ friedlich	☐
	☐ entschlossen	☐ entschlußfreudig	☐
	☐ lustig	☐ weinerlich	☐
	☐ gutgeleunt	☐ verstimmt	☐
	☐ appetitlos	☐ appetitfreudig	☐
	☐ gesellig	☐ zurückgezogen	☐
	☐ mundenwertig	☐ vollwertig	☐
	☐ entspannt	☐ gespannt	☐
	☐ glücklich	☐ unglücklich	☐
	☐ scheu	☐ zugänglich	☐
	☐ sündig	☐ rein	☐
	☐ sicher	☐ bedroht	☐
	☐ verlassen	☐ umsorgt	☐
	☐ ausgewogen	☐ innerlich getrieben	☐
	☐ selbstsicher	☐ unsicher	☐
	☐ elend	☐ wohl	☐
	☐ beweglich	☐ starr	☐
	☐ müde	☐ ausgeruht	☐
	☐ zögernd	☐ bestimmt	☐
	☐ ruhig	☐ unruhig	☐
	☐ schwunglos	☐ schwungvoll	☐
	☐ nutzlos	☐ unentbehrlich	☐
	☐ schwerfällig	☐ lebhaft	☐
	☐ überlegen	☐ unterlegen	☐

Ergebnisliste Wiener Reaktionsgerät und Motorische Leistungsreihe

Testnamen

Name: _____

1. Wiener Reaktionsgerät

vorher		
Gesamt:		
Richtig:		
Reaktionszeiten:		
$\mu =$	$\mu =$	$\mu =$

2. Linienbachfahren

vorher		
Fehler:		
Fehlerdauer:		
Gesamtdauer:		

3. Tapping

vorher		
Zeit 1:		
Zeit 2:		

4. Aiming einhändig

vorher		
Fehler:		
Treffer:		
Fehlerdauer:		
Dauer:		

5. Umstecken

vorher		
Zeit:		

Konzentrations-Leistungs-Test

Form A Schw. St. D.

KLT-Testbogen

A

Name Vorname geb.

Schulbildg. Beruf

Testbogen bitte geschlossen halten! Erst nach Aufforderung weiterlesen!

	RW	SW	PR
I.			
I'			
	RW	SW	FQ

Der vorliegende Testbogen enthält Rechenaufgaben. Wie diese Rechenaufgaben zu lösen sind, zeigen die folgenden 2 Beispiele:

Beispiel A: $8 + 9 - 2$ Zuerst die obere Zeile ausrechnen und sich das Ergebnis merken (13). Dann dasselbe mit der unteren Zeile tun (4). Beide Zahlen im Kopf behalten!

1. Regel: Ist die obere Zahl größer (wie im Beispiel A), dann die untere von der oberen abziehen (13 - 4) und das Ergebnis in das Kästchen eintragen (11).

Beispiel B: $3 + 6 - 8$ Wieder die obere Zeile ausrechnen und sich das Ergebnis merken (1). Dann dasselbe mit der unteren Zeile tun (17). Beide Zahlen im Kopf behalten!

2. Regel: Ist die obere Zahl kleiner (wie im Beispiel B), dann die untere zu der oberen hinzuzählen (1 + 17) und das Ergebnis in das Kästchen eintragen (18).

Man muß also jeweils die beiden Zwischenergebnisse im Kopf behalten und entweder voneinander abziehen oder zusammenzählen!

Die folgenden Probeaufgaben jetzt in Ruhe durchrechnen!

$5 - 2 + 6$

$4 + 7 + 5$

$9 + 5 + 8$

$6 - 3 + 4$

$9 + 8 - 0$

$5 - 3 + 5$

$3 + 6 - 5$

$5 + 7 - 4$

Noch nicht umblättern! Zeilen dazu abwarten!

- 8 -

$7 - 4 + 8$

$3 + 8 - 2$

$6 - 3 + 4$

$5 + 7 - 3$

$5 - 2 + 8$

$9 + 4 - 7$

$7 - 3 + 9$

$4 + 5 - 6$

$8 + 6 + 3$

$7 - 3 + 5$

$9 + 5 - 6$

$7 - 2 + 8$

$8 - 6 + 2$

$9 + 5 - 6$

$7 - 4 + 8$

$9 + 5 - 6$

$3 + 9 + 4$

$5 + 7 - 3$

$9 - 2 + 8$

$5 + 6 - 4$

$7 - 2 + 6$

$7 + 8 - 6$

$6 + 5 - 3$

$9 + 8 - 2$

$7 + 4 - 3$

$6 + 7 - 8$

$3 + 9 - 5$

$8 - 6 + 2$

$9 + 5 + 3$

$7 - 2 + 9$

$5 + 6 - 3$

$8 - 4 + 9$

$6 + 5 - 2$

$7 - 3 + 8$

$3 + 9 - 4$

$9 - 4 + 7$

$5 + 6 - 8$

$7 + 4 - 8$

$6 + 5 - 2$

$9 - 6 + 8$

$9 - 2 + 8$

$4 + 8 - 3$

$7 - 2 + 9$

$5 + 6 - 3$

$8 - 4 + 9$

$6 + 5 - 2$

$7 - 3 + 8$

$3 + 9 - 4$

$4 + 7 - 5$

$6 + 9 + 4$

$7 + 8 - 3$

$9 - 6 + 2$

$4 + 7 - 5$

$6 + 8 - 9$

$6 + 8 - 9$

$8 - 5 + 4$

$2 + 6 - 5$

$9 + 7 - 6$

$6 + 9 + 2$

$5 + 7 - 4$

$4 + 9 - 5$

$7 - 2 + 9$

$7 + 5 - 9$

$7 + 8 - 6$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

$7 + 8 - 3$

Venenreizungsbogen, Vigilanzbogen

NAME: _____

Versuchstag: _____

Befragung nach
evtl. VENENREIZUNG
nach der Injektion:

24 Std. nach Inj.
(" ")

48 Std. nach Inj.
(" ")

	ja	nein	ja	nein
- Rötung an der Injektionsstelle?	☐	☐	☐	☐
- Druckempfindlichkeit?	☐	☐	☐	☐
- Verhärtung der Vene?	☐	☐	☐	☐
- Länge der Erscheinung von der Einstichstelle ab (in cm)				

Wichtig: Sollte mehrere Tage nach der Injektion eine Venenreizung auftreten, rufen Sie uns bitte an.

NAME: _____ Vers. Tag: _____ Geb. _____ Gewicht: _____ Körpergröße: _____

Maße während EEG-Ableitung

Nr. 1

/40 sec.	Vig.	RAB	LAB	MV	V	K			/	Herz- frequenz	Atm.	Son. St.
-10									-10			
-9									-9			
-8									-8			
-7									-7			
-6									-6			
-5									-5			
-4									-4			
-3									-3			
-2									-2			
-1									-1			
0									0			
1									1			
2									2			
3									3			
4									4			
5									5			
6									6			
7									7			
8									8			
9									9			
10									10			
11									11			
12									12			
13									13			

Abb. 4 a-1 Einzel-VSG, RAB/LAB und Graphoelemente für
Diazepam 7 mg/70 kg KG (Pkt. 7.1.2.)

Abb. 4 a

Proband 3 Diazepam 7mg/70kgKG

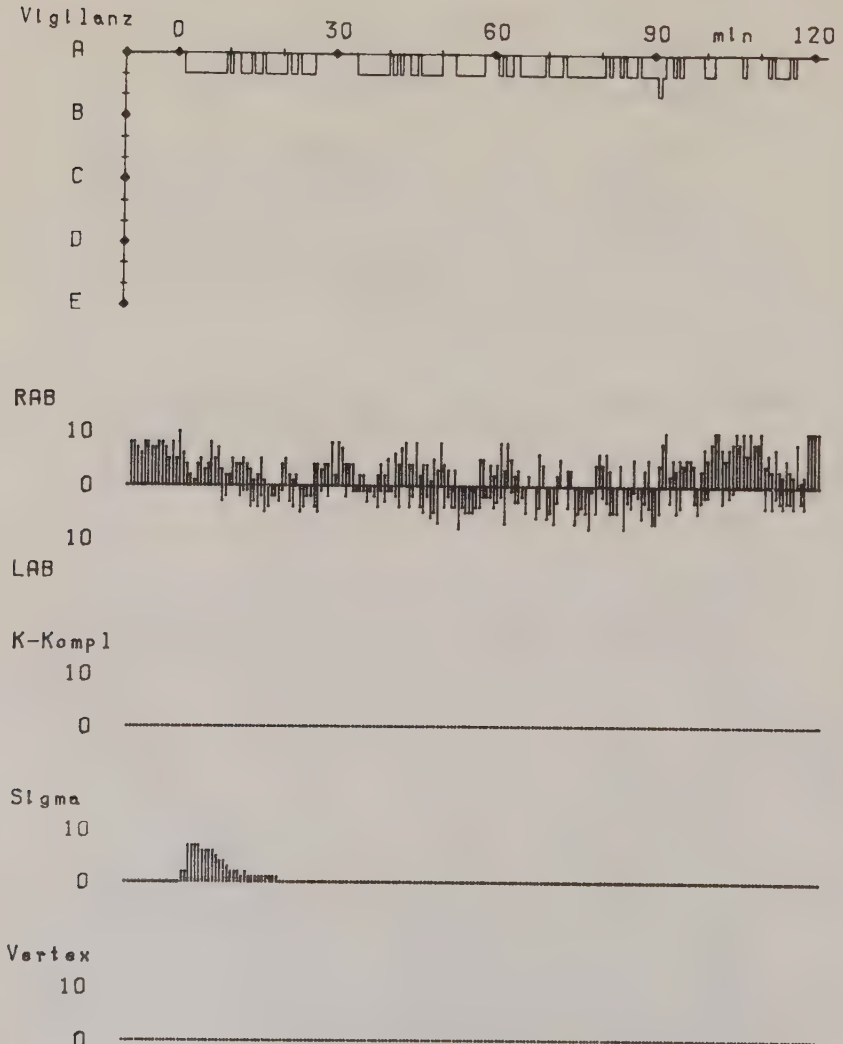


Abb. 4 b

Proband 5

Diazepam 7mg/70kgKG

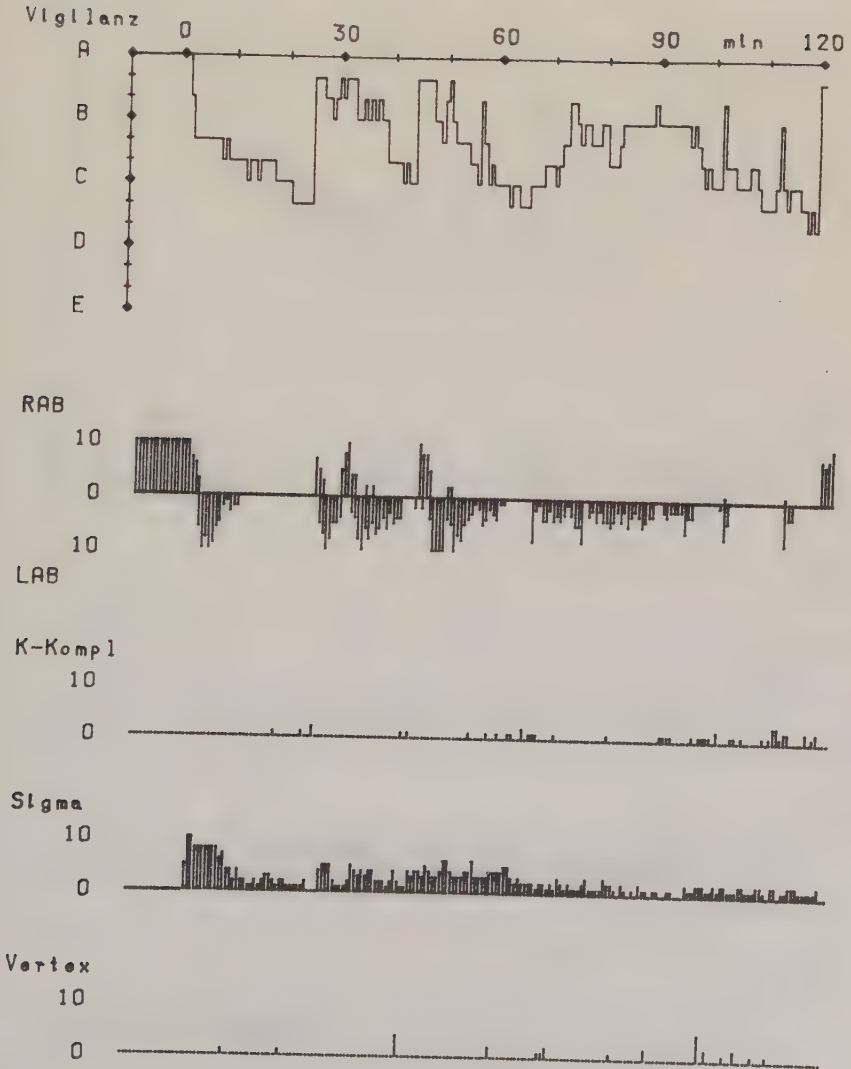


Abb. 4 c

Proband 8 Diazepam 7mg/70kgKG

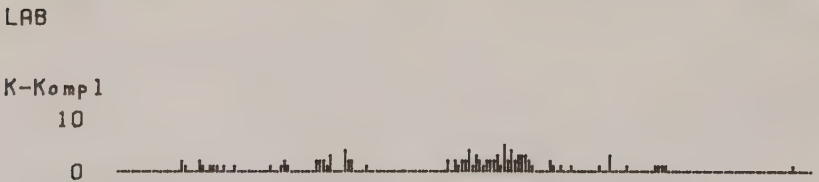
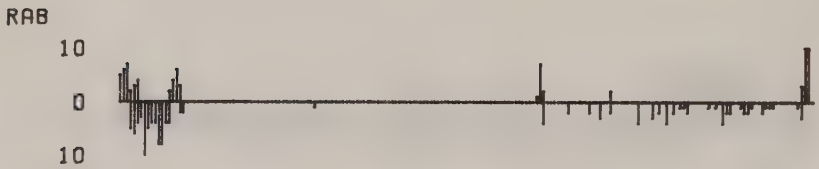
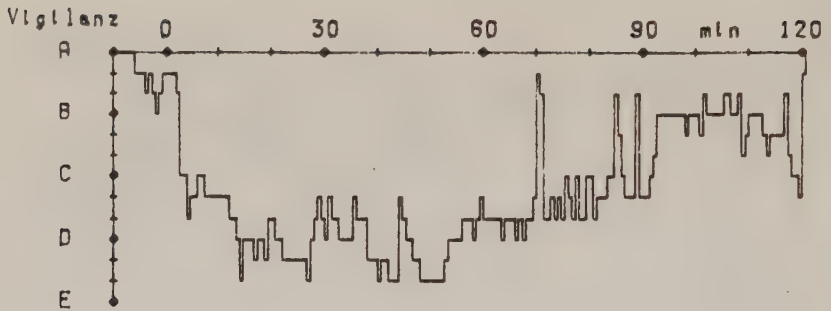


Abb. 4 d

Proband 11 Diazepam 7mg/70kgKG

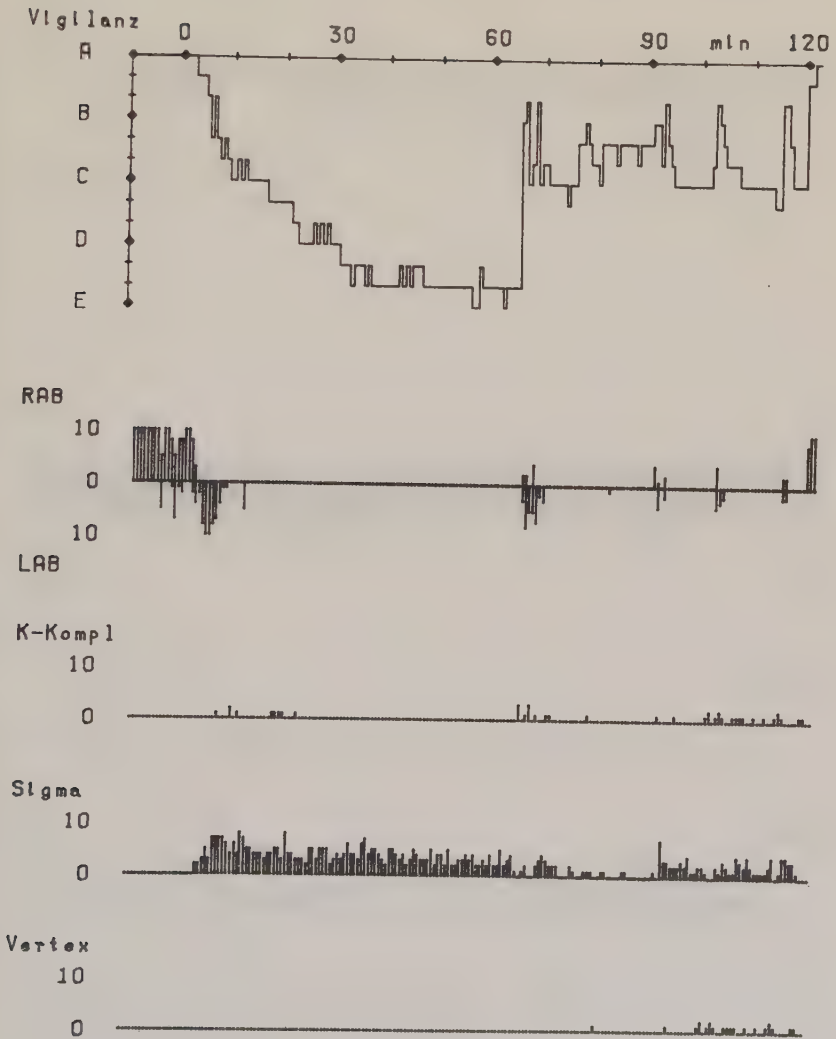


Abb. 4 e

Proband 17 Diazepam 7mg/70kgKG

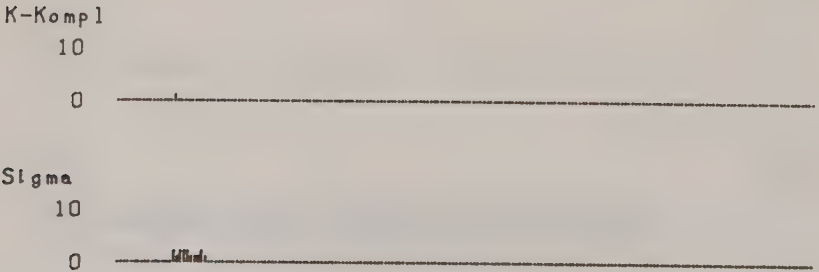
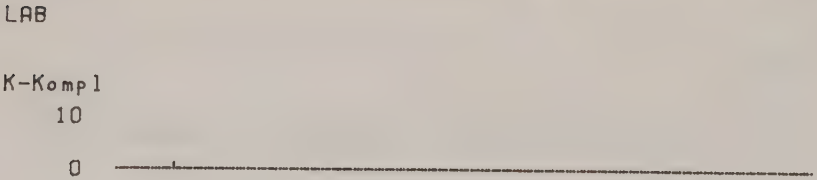
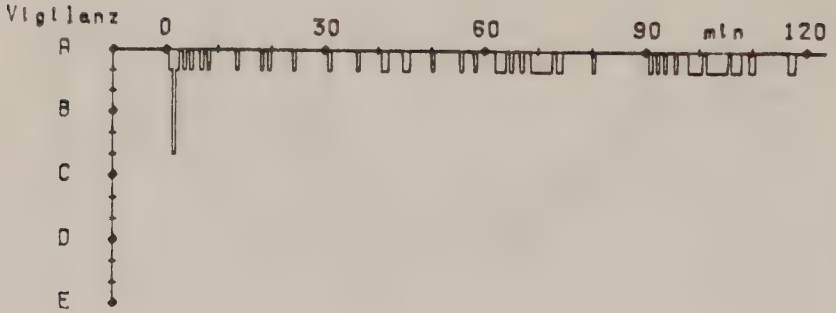


Abb. 4 f

Proband 24 Diazepam 7mg/70kgKG

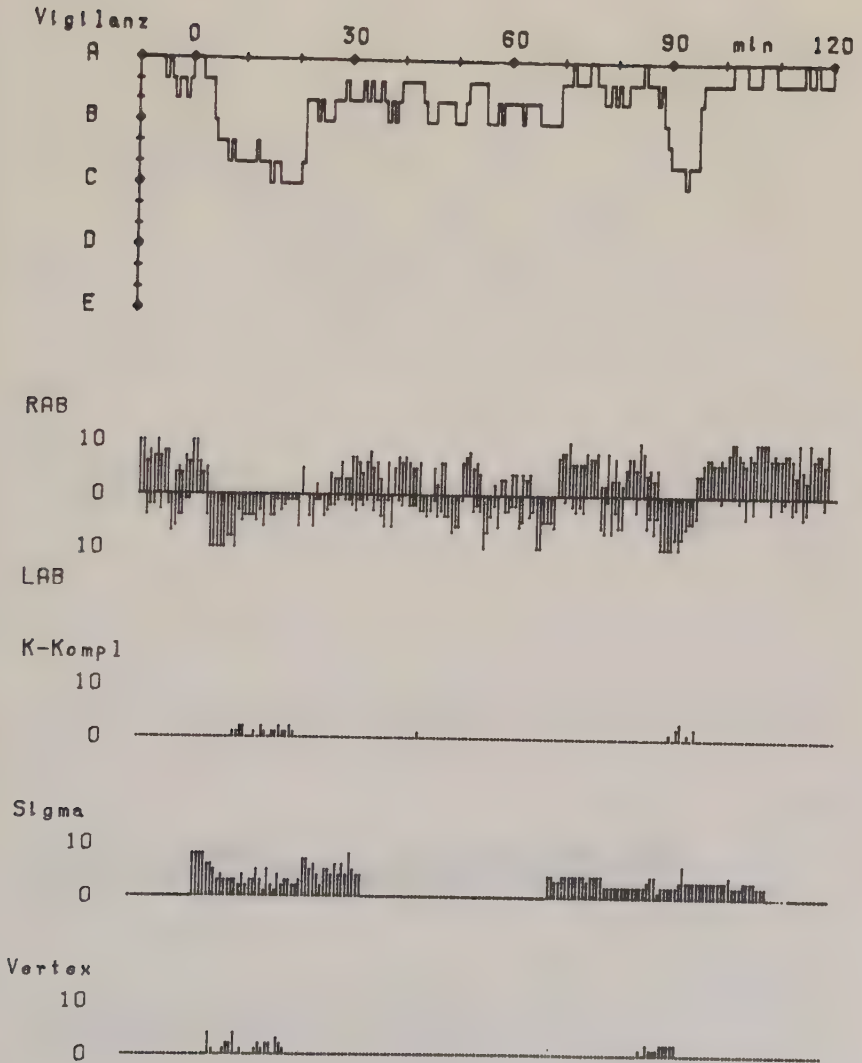


Abb. 4 g

Proband 36 Diazepam 7mg/70kgKG

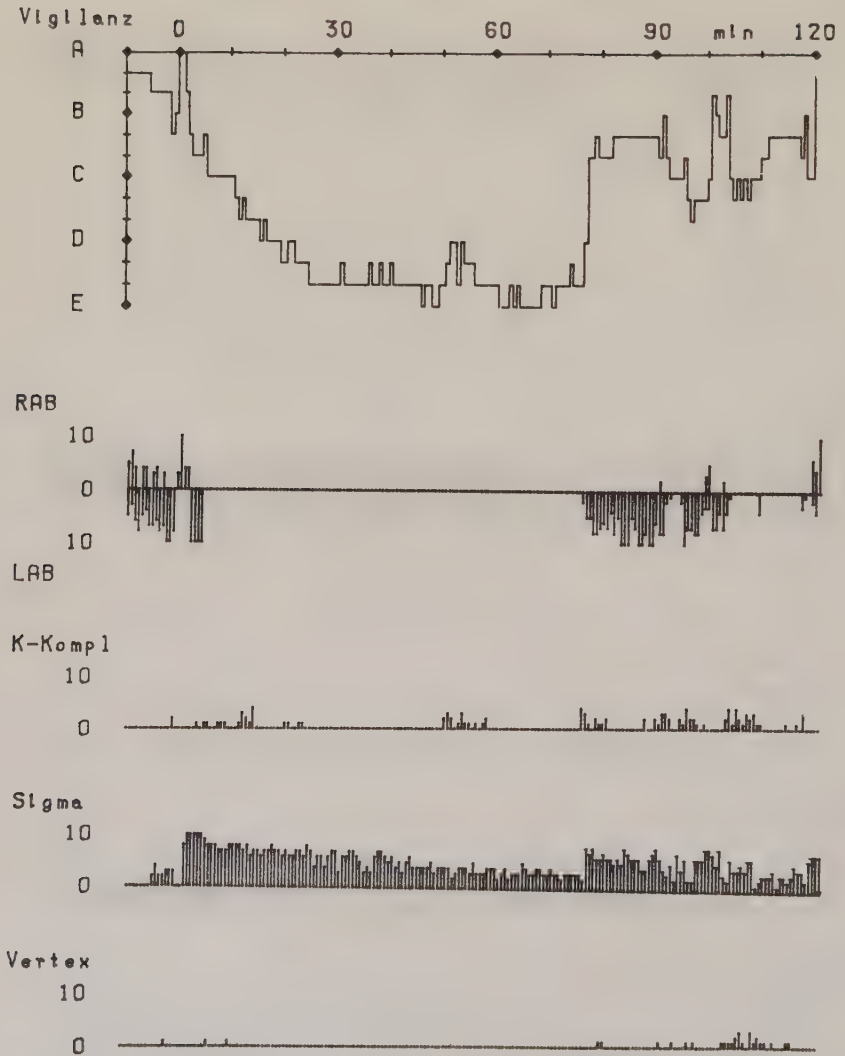


Abb. 4 h

Proband 38 Diazepam 7mg/70kgKG

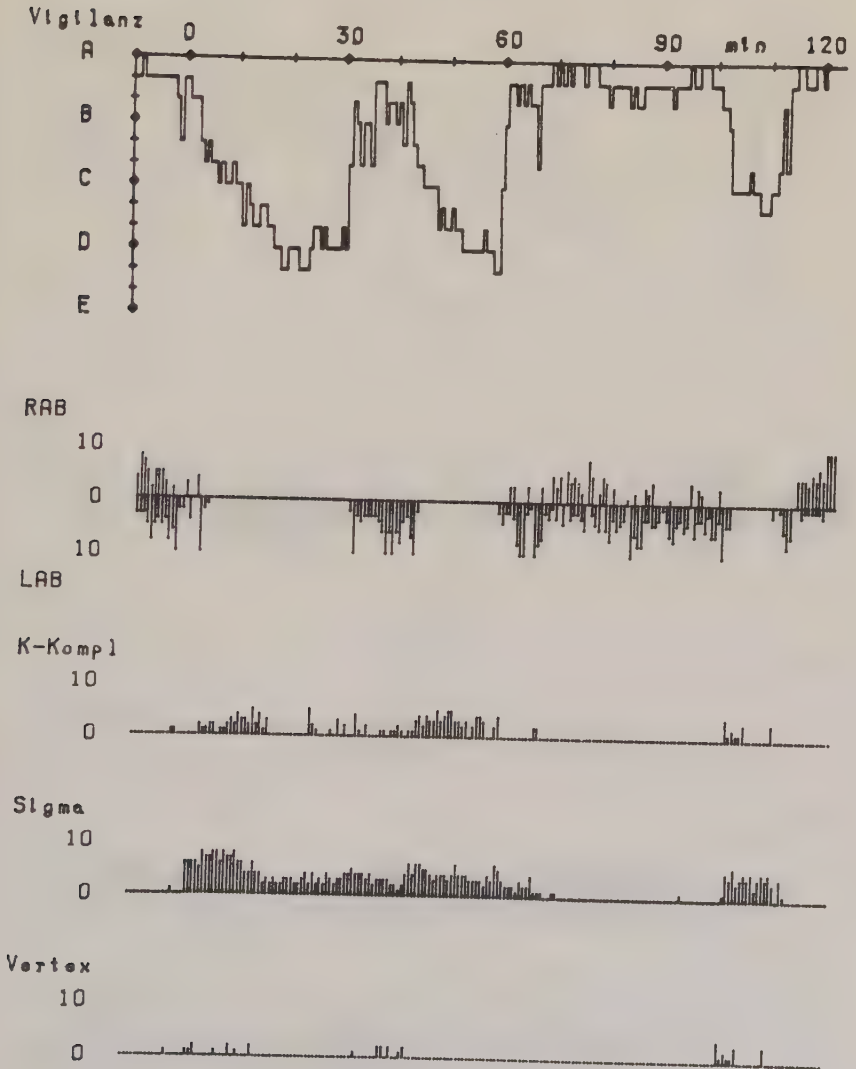


Abb. 4 i

Proband 39 Diazepam 7mg/70kgKG

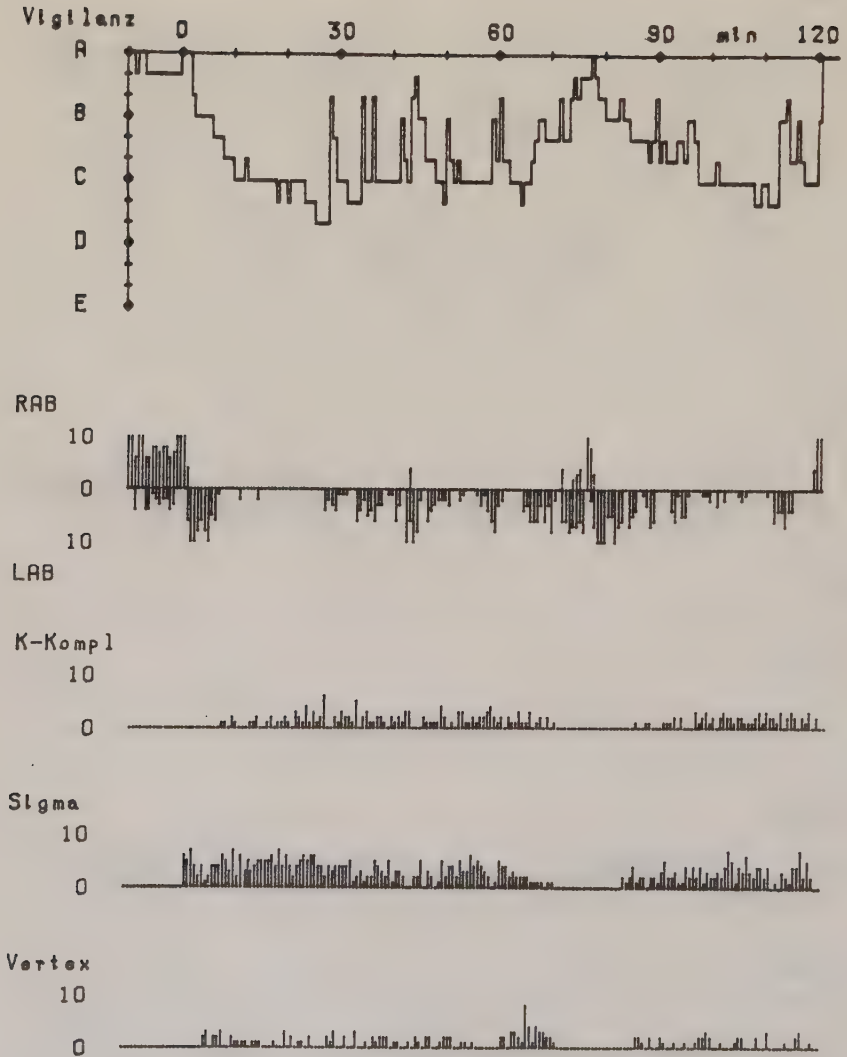


Abb. 4 j

Proband 40 Diazepam 7mg/70kgKG

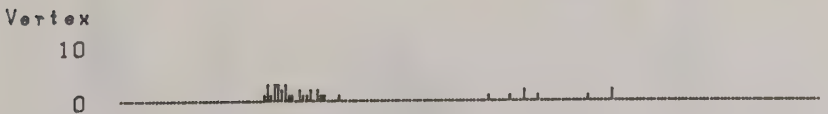
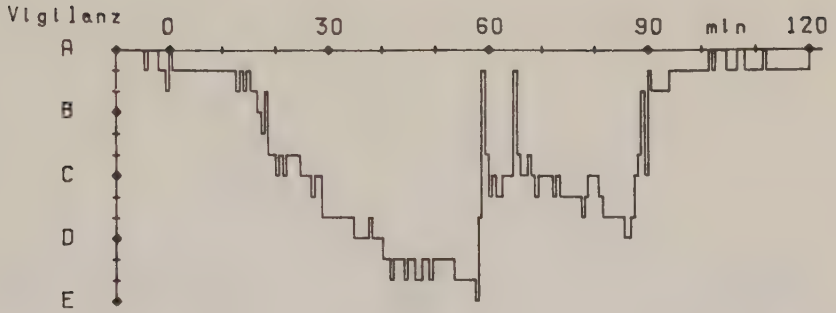


Abb. 4 k

Proband 43 Diazepam 7mg/70kg KG

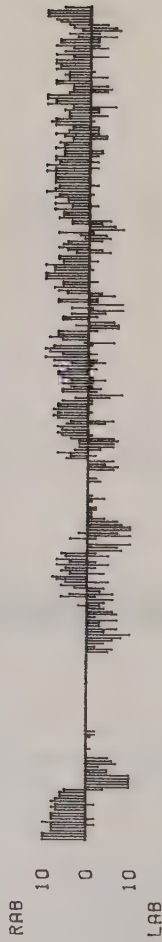
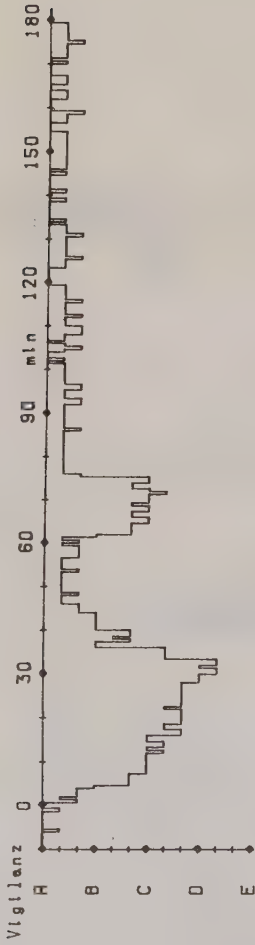


Abb. 4 1

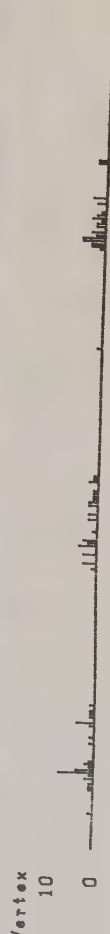
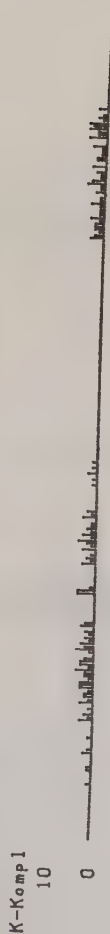
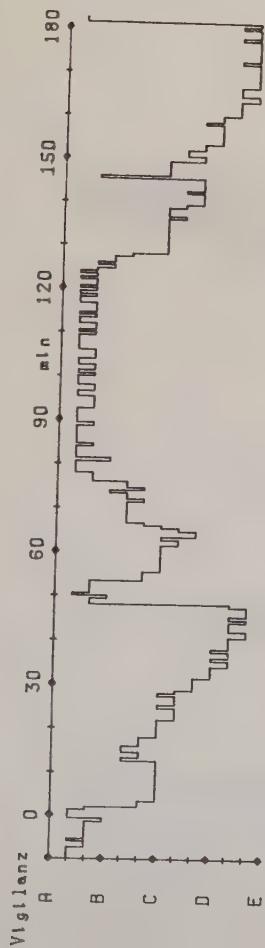
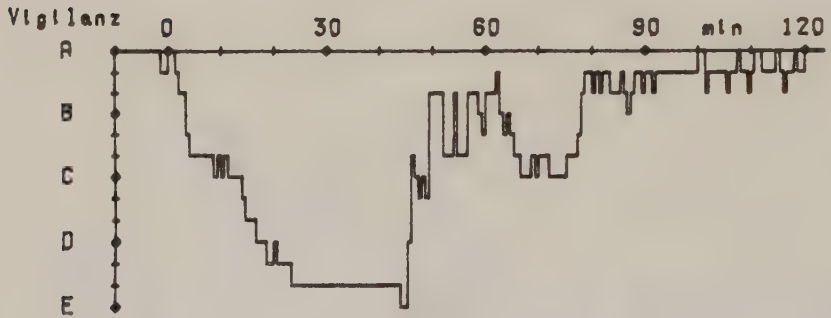


Abb. 5 a-1 Einzel-VSG, RAB/LAB und Graphoelemente für
SHF 312 BB 1 mg/ 70 kg KG (Pkt. 7.1.2.)

Abb. 5 a

Proband 1

Lormetazepam 88 1mg/70kgKG



RAB

10

0

10

LAB

K-Kompl

10

0

Sigma

10

0

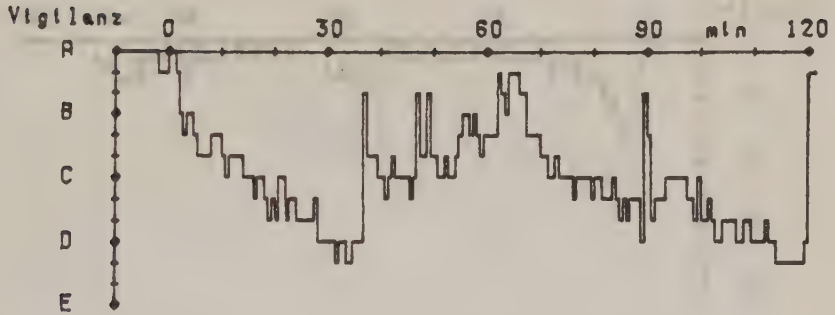
Vertex

10

0

Abb. 5 b

Proband 4 Lormetazepam 88 mg/70kgKG



RAB

10

0

10

LAB

K-Kompl

10

0

Sigma

10

0

Vertex

10

0

Abb. 5 c

Proband 7

Lormetazepam BB 1mg/70kgKG

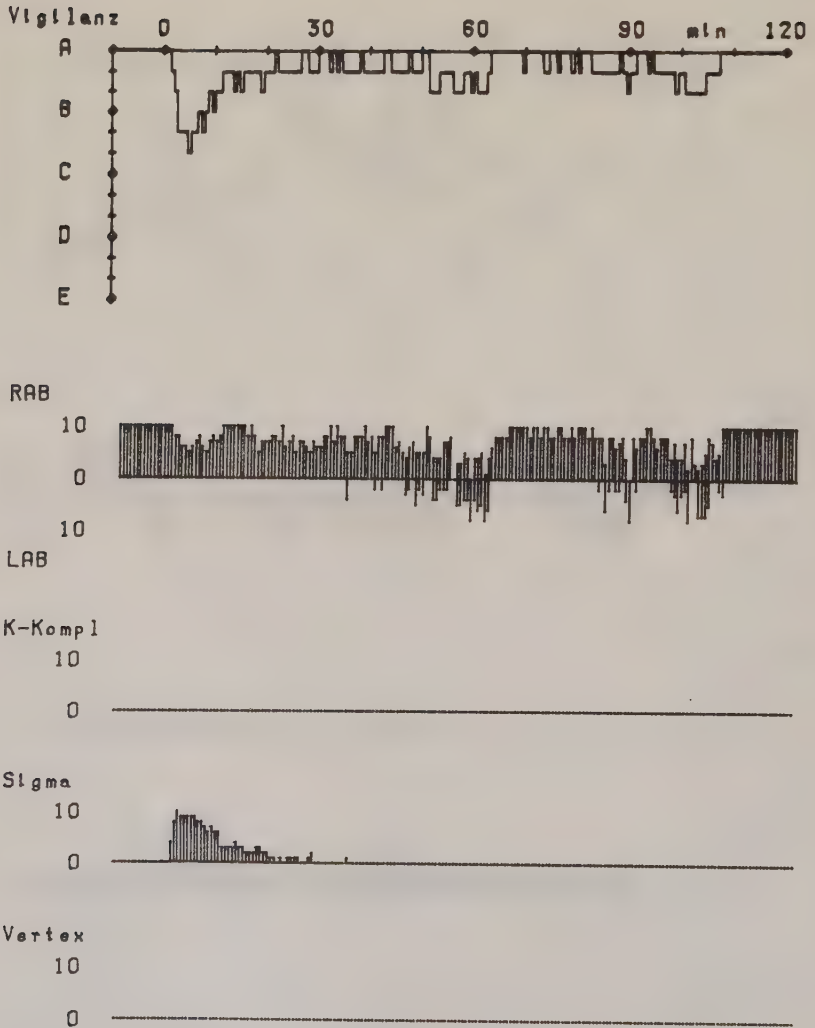


Abb. 5 d

Proband 14

Lormetazepam 88 mg/70kgKG

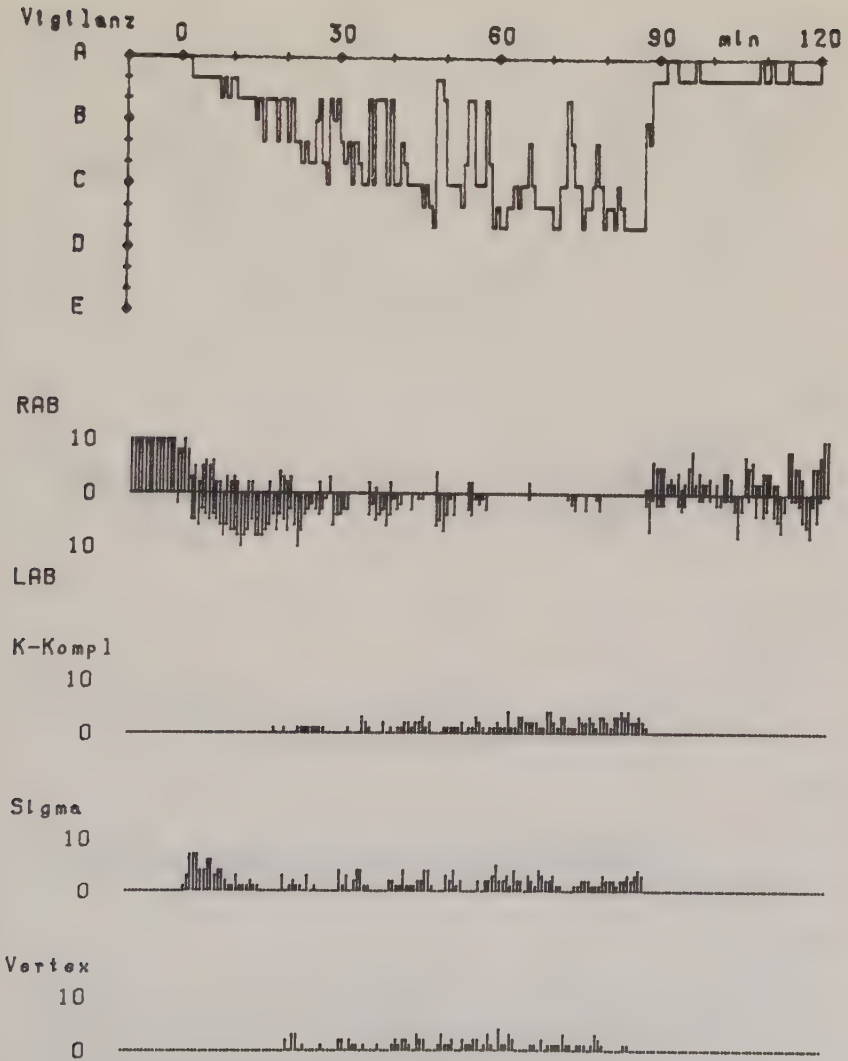


Abb. 5 e

Proband 18 Lormetazepam 8B 1mg/70kgKG

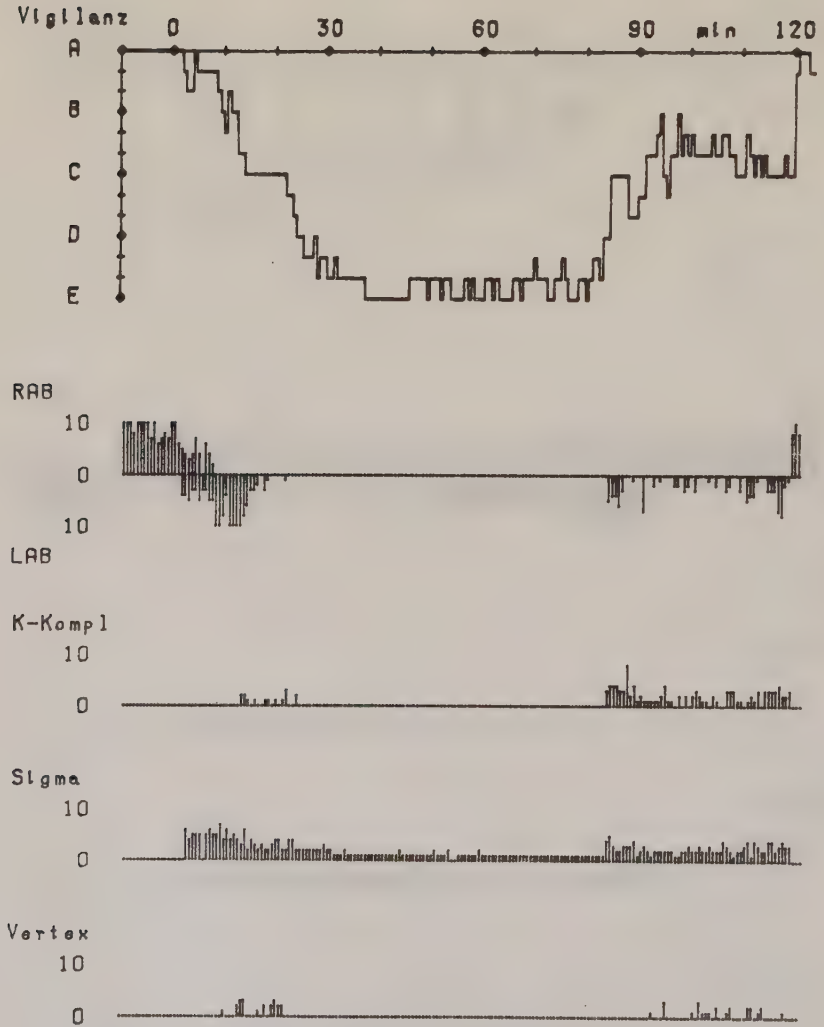


Abb. 5 f

Proband 21 Lormetazepam 88 mg/70kgKG

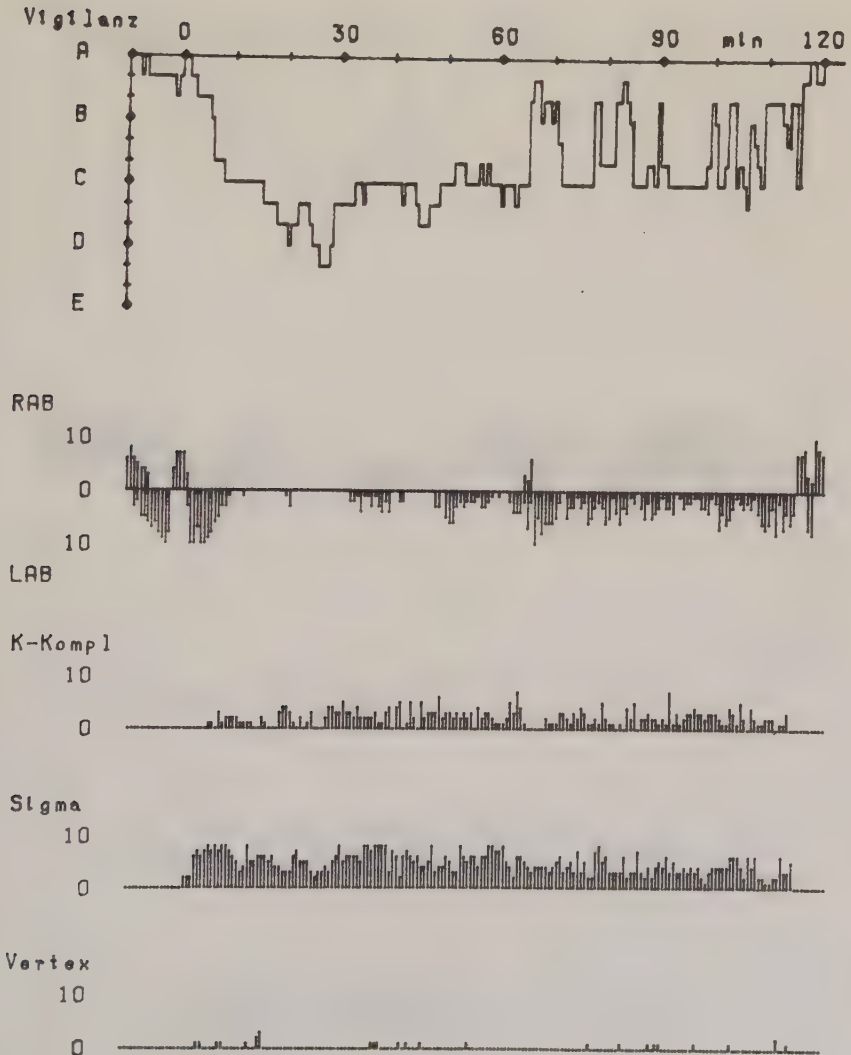


Abb. 5 g

Proband 26

Lormetazepam BB 1mg/70kgKG

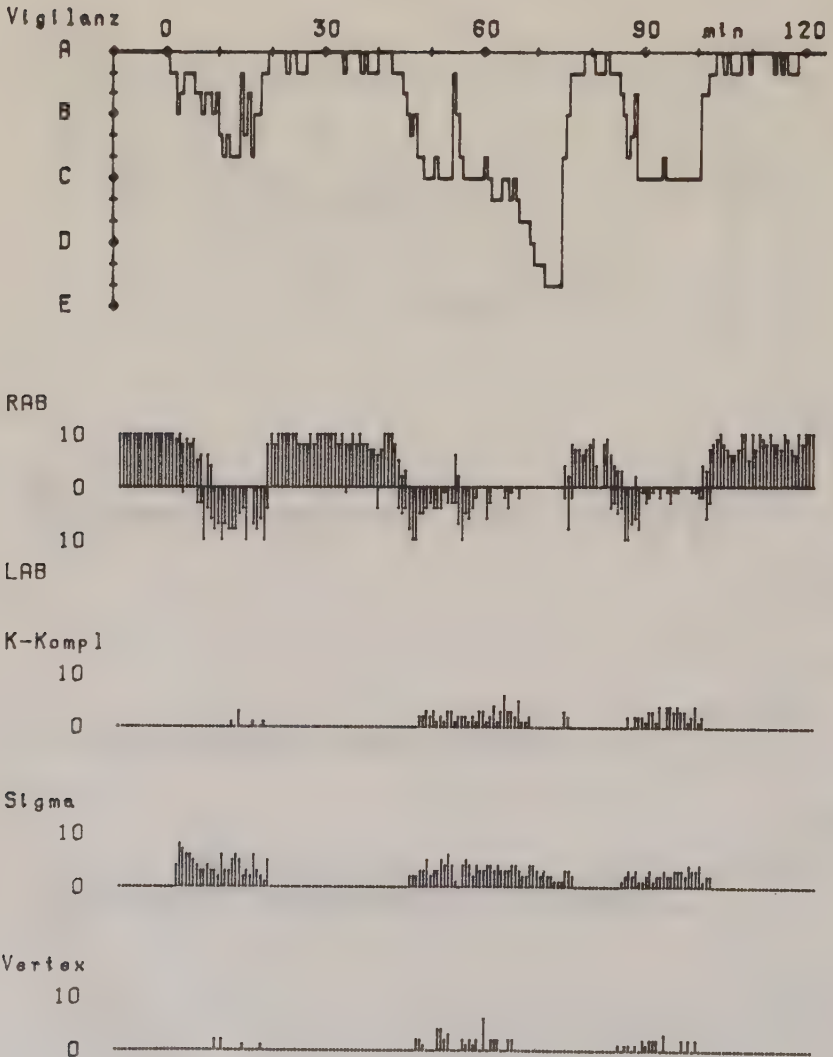


Abb. 5 h

Proband 27

Lormetazepam 88 mg/70kgKG

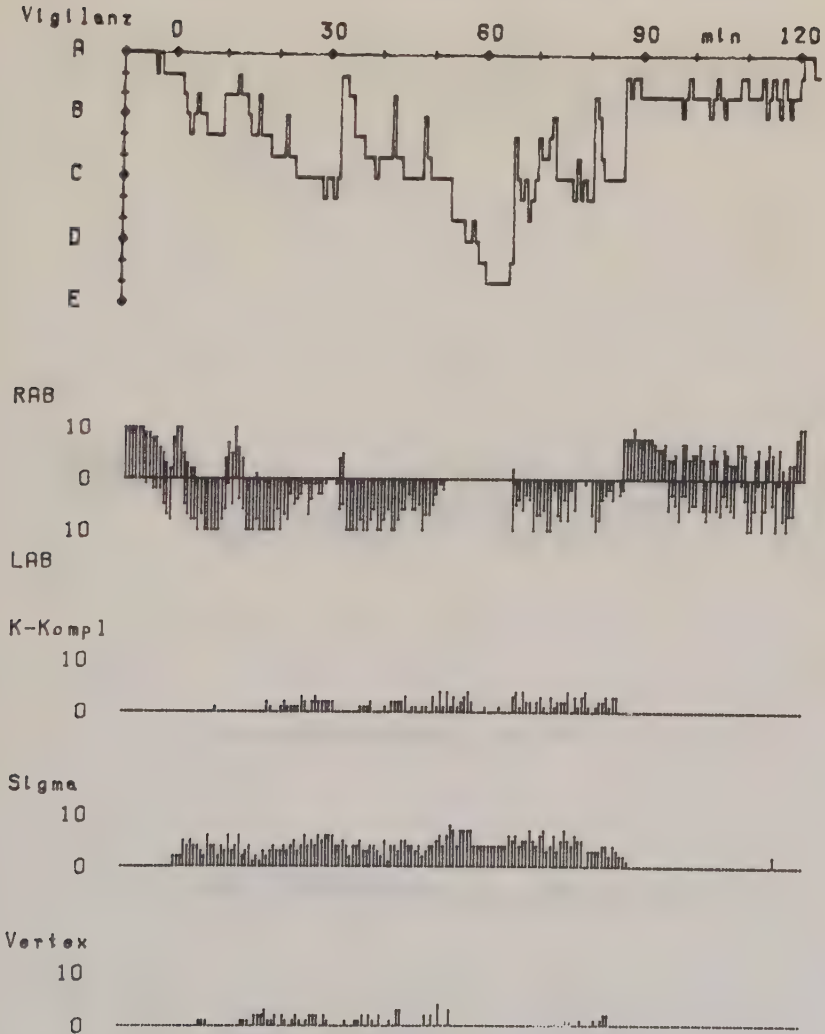


Abb. 51

Proband 29 Lormetazepam 88 mg/70kgKG

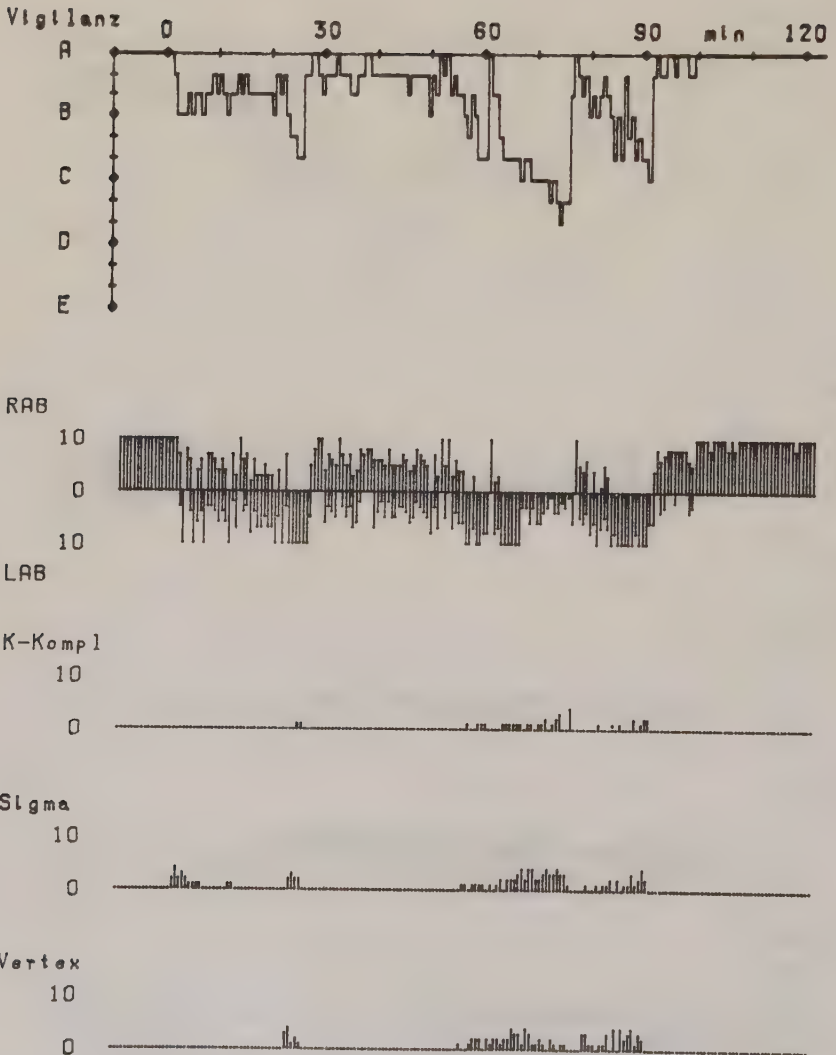


Abb. 5 j

Proband 37

Lormetazepam BB 1mg/70kgKG

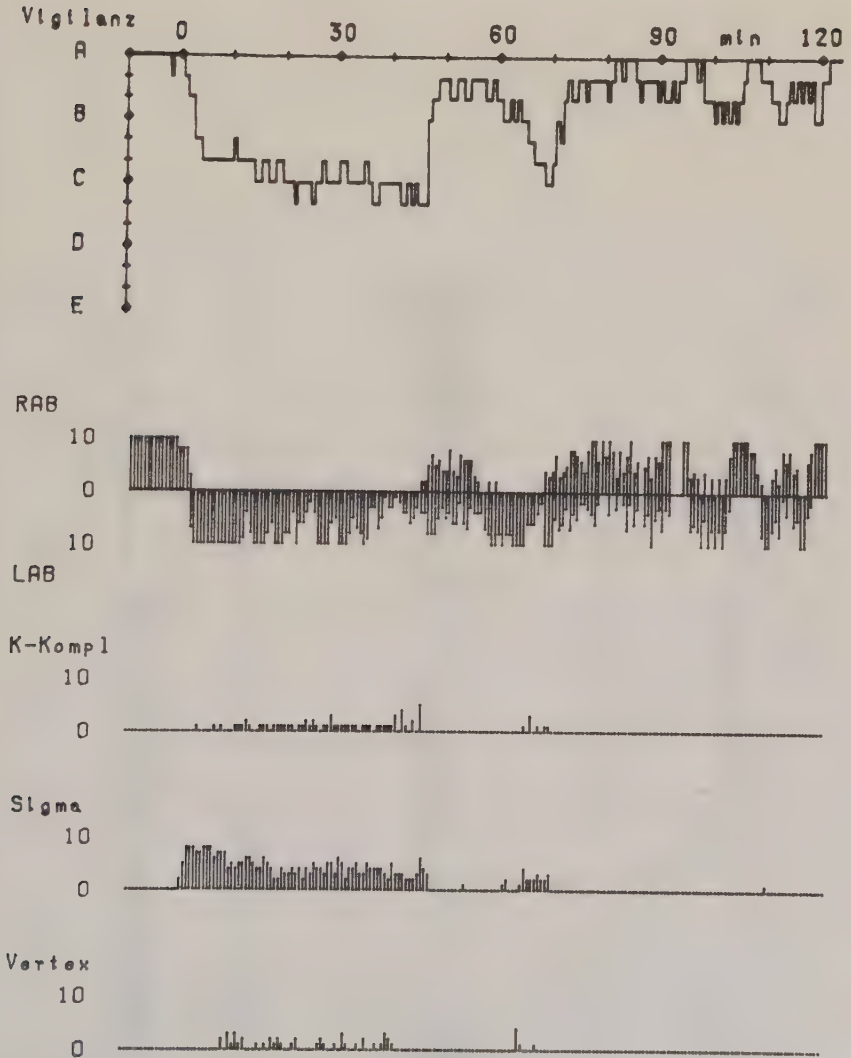


Abb. 5 k

Proband 44 Lormetazepam 88 1mg/70kgKG

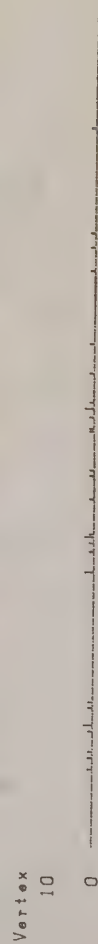
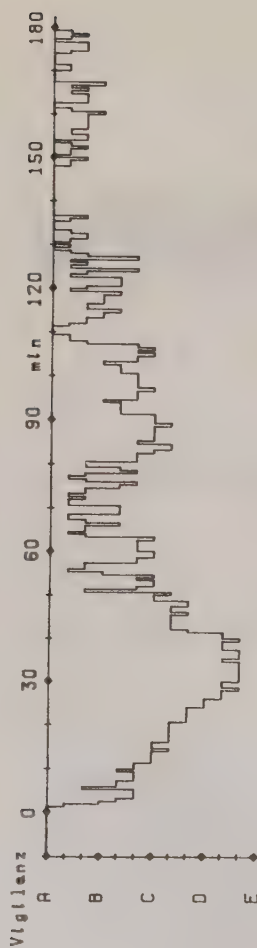


Abb. 5 1

Proband 45 Lormetazepam 88 1mg/70kgKG

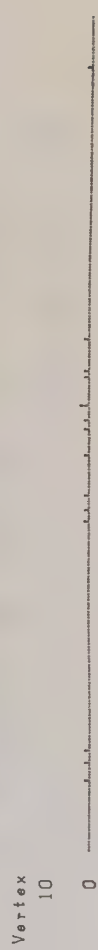
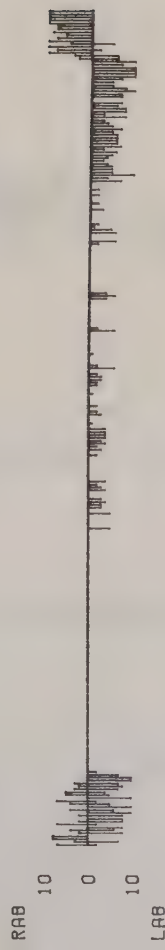
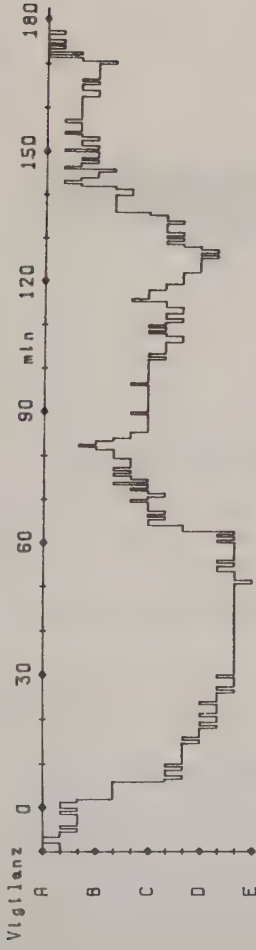
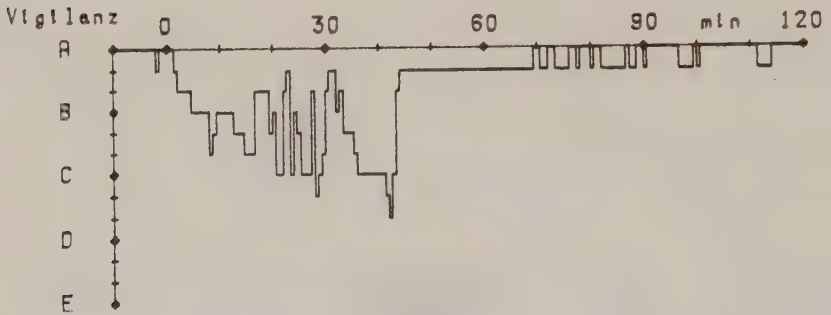


Abb. 6 a-1 Einzel-VSG, RAB, LAB und Graphoelemente für
SHF 312 BC 1 mg/ 70 kg KG (Pkt. 7.1.2.)

Abb. 6 a

Proband 2 Lormetazepam BC 1mg/70kgKG



RAB

10

0

10

LAB

K-Kompl

10

0

Sigma

10

0

Vertex

10

0

Abb. 6 b

Proband 10 Lormetazepam BC 1mg/70kgKG

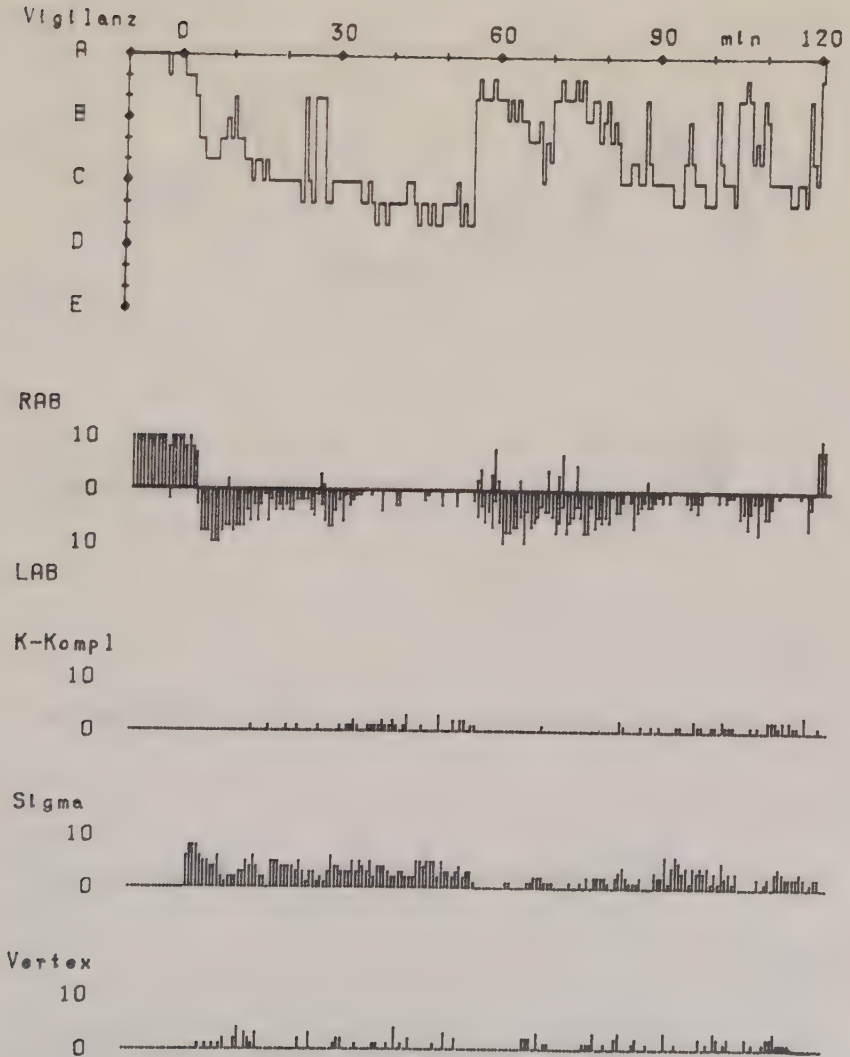
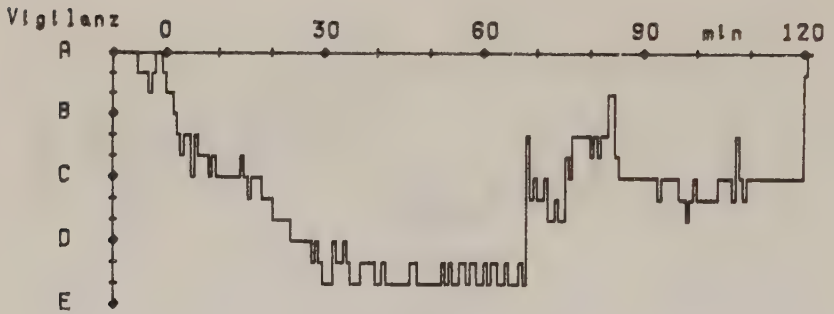


Abb. 6 c

Proband 13 Lormetazepam BC 1mg/70kgKG



RAB

10

0

10

LAB

K-Kompl

10

0

Sigma

10

0

Vertex

10

0

Abb. 6 d

Proband 16 Lormetazepam BC 1mg/70kgKG

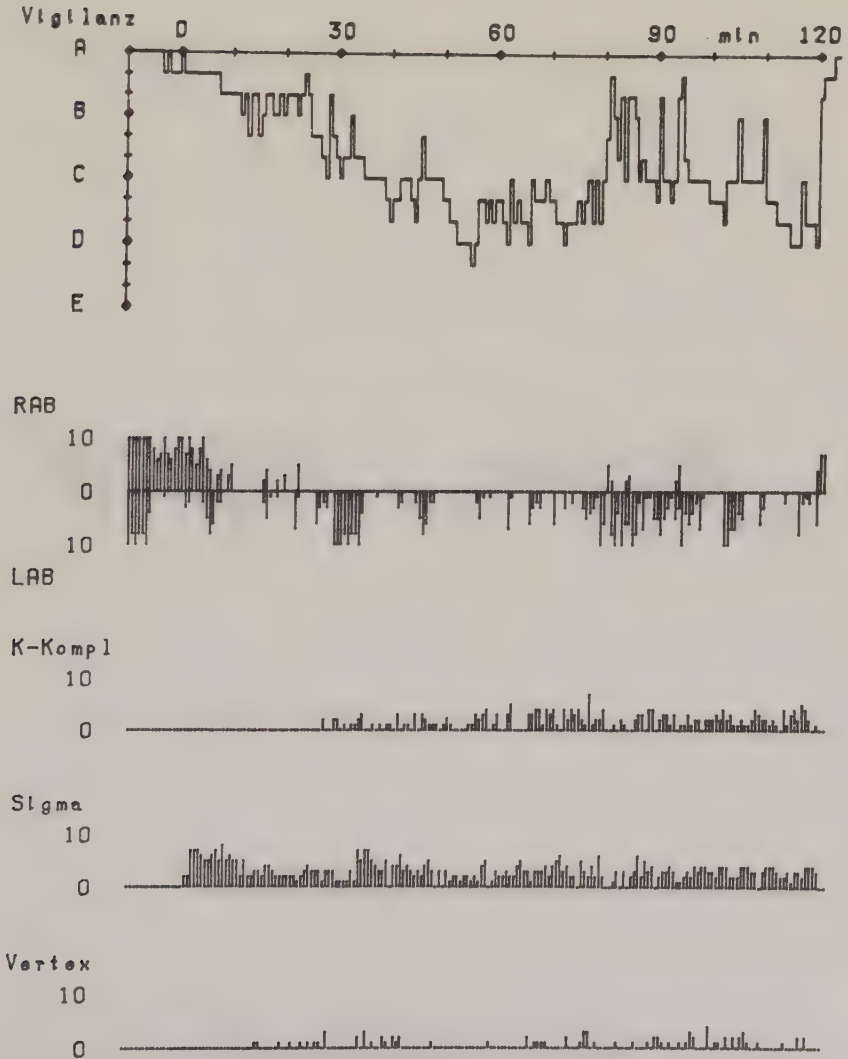


Abb. 6 a

Proband 22 Lormetazepam BC 1mg/70kgKG

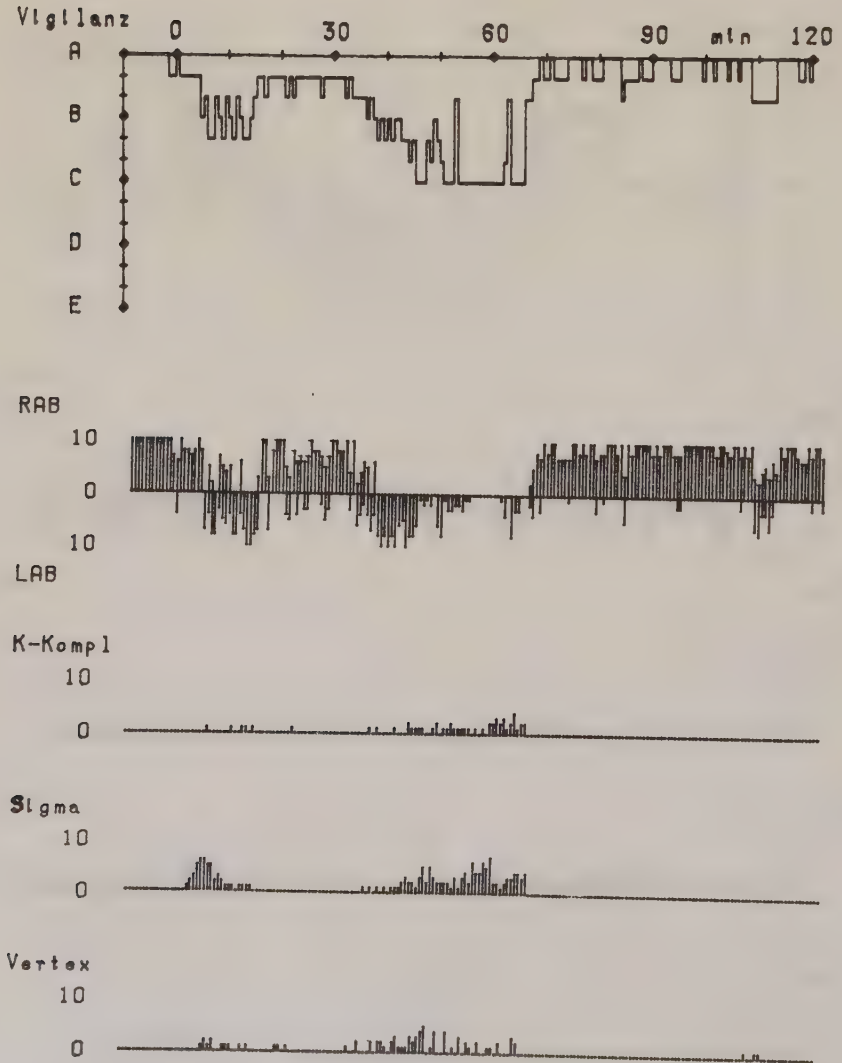


Abb. 6 f

Proband 23 Lormetazepam BC 1mg/70kgKG

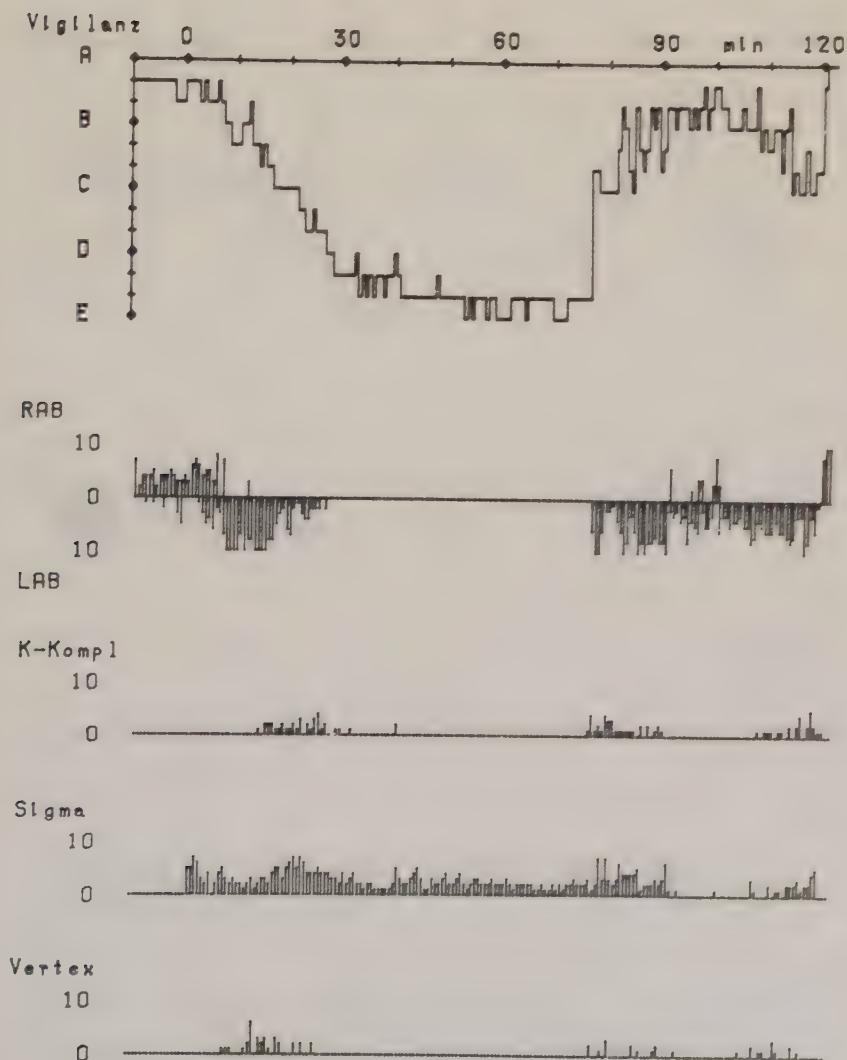


Abb. 6g

Proband 31 Lormetazepam BC 1mg/70kgKG

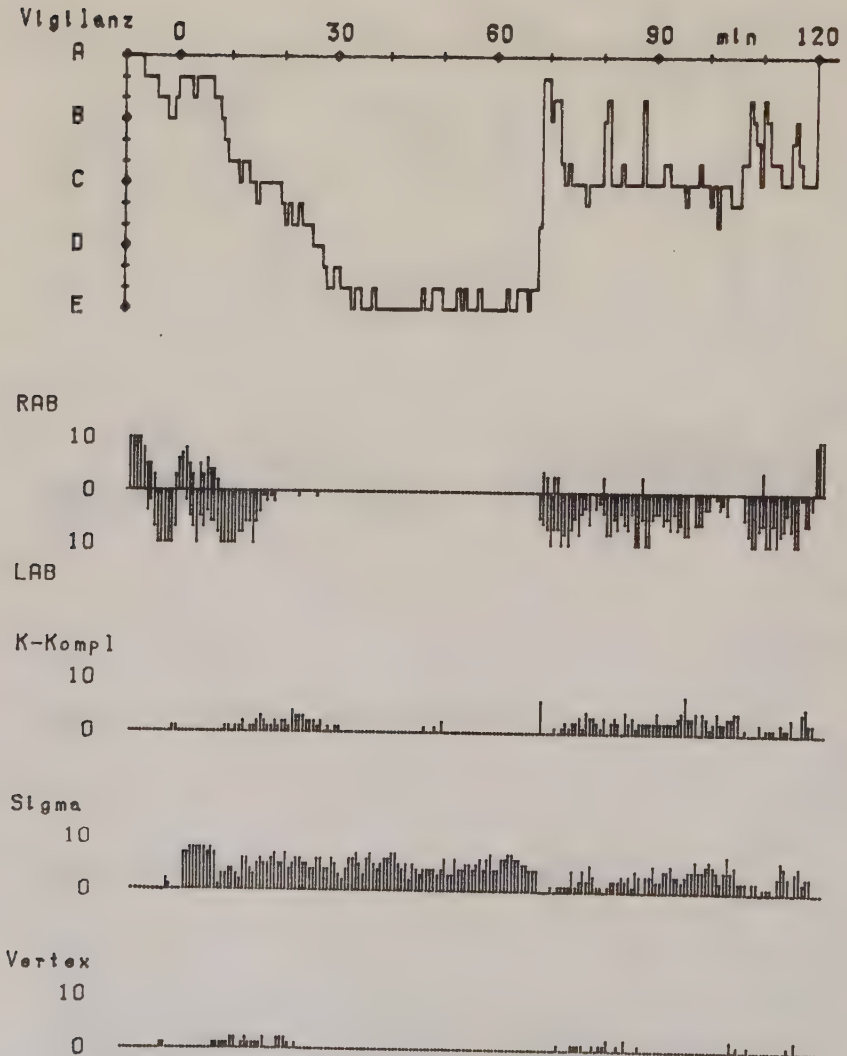


Abb. 6 h

Proband 32 Lormetazepam 8C 1mg/70kgKG

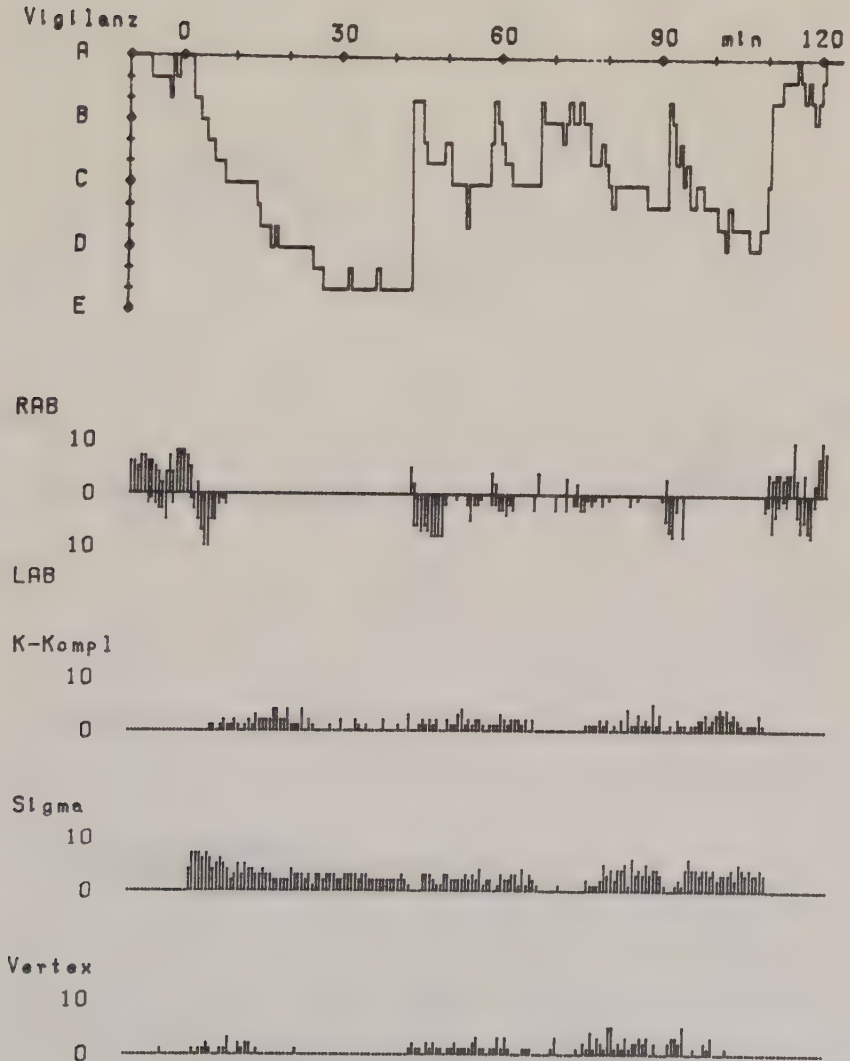


Abb. 6 i

Proband 33 Lormetazepam BC 1mg/70kgKG

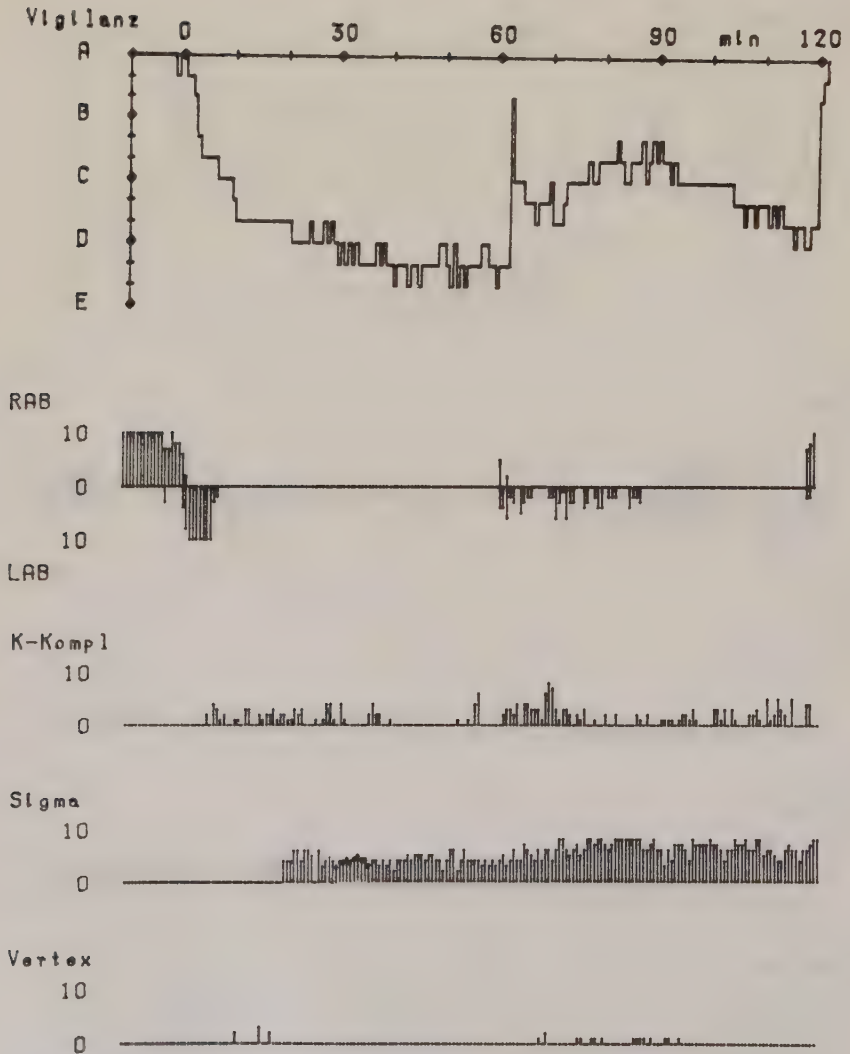


Abb. 6 j

Proband 35 Lormetazepam BC 1mg/70kgKG

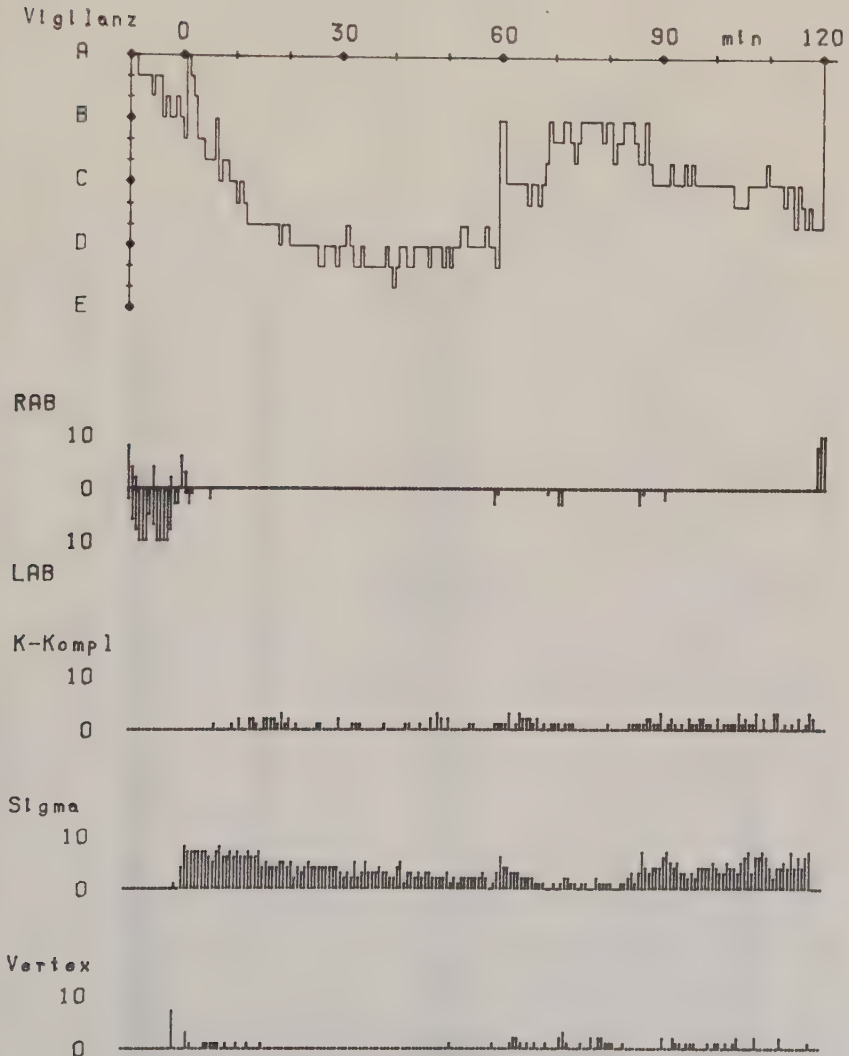


Abb. 6 k

Proband 41 Lormetazepam BC 1 mg/70kgKG

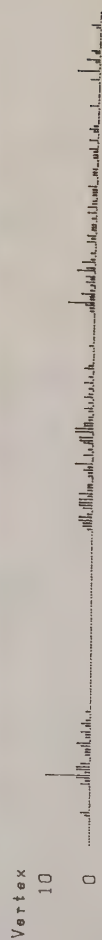
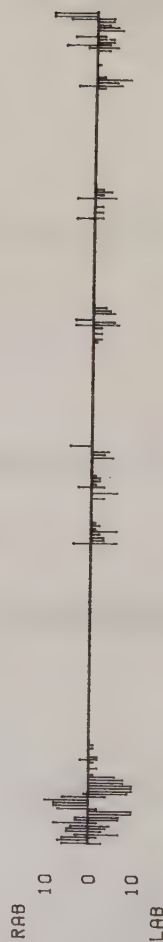
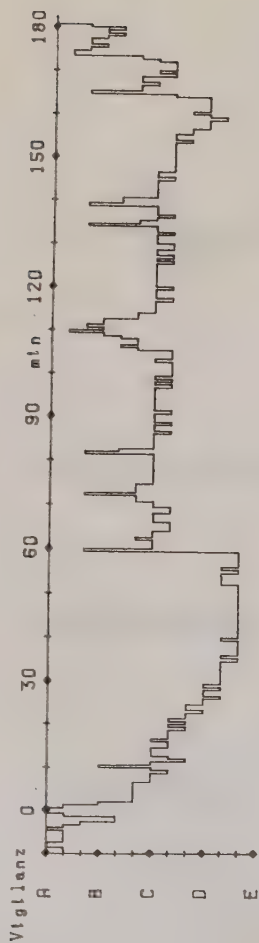
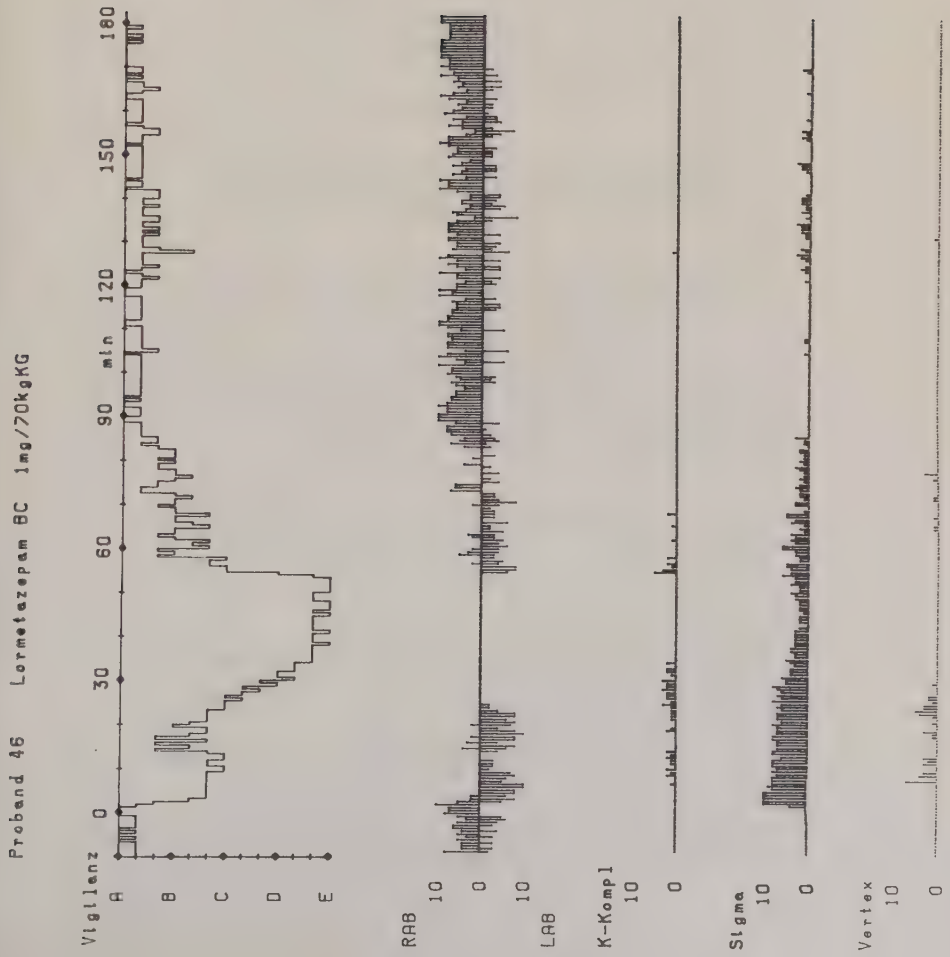


Abb. 5 1



11. LITERATUR-VERZEICHNIS

1. BORMANN, v.B., WEIDLER, B., HEMPELMANN, HÜGE, R.,
Benzodiazepine in der Anaesthesia, Med. Welt 21,785
(1982)
2. BRUNAUD, M., ROCAUD, I.,
Ein neues Benzodiazepin: Das Lorazepam, Pharmako-
logische Vorstellung
Aggressologie 13,6 : S. 363 - 375 (1972)
3. COLLARD, J.,
Initial psychopharmacological study of Lorazepam
(Wy 4036)
Arzneim. Forsch. Drug Res. 7a, 1091
4. DOENICKE, A., OTT, H., FISCHL, R., ABRESS, Ch.,
Lormetazepam bei präoperativen Schlafstörungen
Anaesthesist 28, 29 (1979)
5. DOENICKE, A., KUGLER, J., KALBFLEISCH, G., KROPP, M.,
LAUB, M.,
Der hypnotische Effekt des neuen Benzodiazepin-
derivates Lormetazepam nach i.v. Injektion
Anaesthesist 28, 578 (1979)
6. DOENICKE, A., OTT, H.,
Lormetazepam, (Anaesthesiologie und Intensiv-
medizin Bd. 133), Springer Vlg., Berlin (1980)
7. DOOM, A., IBARRA, M., MUNDELEER, P.,
Pre- and postoperative use of lormetazepam
Acta Anaesthesiologica Belgica Nr. 2, 155-160 (1981)
8. DÜKER, H.,
Der Konzentrations-Leistungs-Test
Vlg. für Psychologie Dr. C.J. Hogrefe, Göttingen
9. DUNDEE, J.W., HEGARTY, J.E.,
Benzodiazepine, sedation - amnesia 1979
Current Topics in Anaesthesia Series,
(1) Intravenous Anaesthetic Agents
10. DUNDEE, J.W., HASLETT, W.H.K.,
The Benzodiazepines
Brit. Journ. of Anaesth. (1970)
11. GJESSING, J., TOMLING, P.J.,
An Unusual Solvent
Brit. Journ. of Anaesth. (1977)
12. HARLASS, A.G.,
Lormetazepam zur Prämedikation- Fallsammlung
Sertürner Workshop Einbeck (1980)

13. HOROWSKI, R., DOROW, R.,
Die Bedeutung pharmakinetischer Befunde für die
klinische Wirkung von Benzodiazepinen
Internist 23, 632 (1982)
14. HUMPEL, M., STOPPELLI, I., MILIA S., RAINER, E.,
Pharmakokinetics and Biotransformation of the
new Benzodiazepine, Lormetazepam, in Man
Eur.J.of Clin. Pharmacology 21,421 (1982)
15. JOVANOVIC, U.J.,
Problems of the visual evaluation of sleep curves,
in: Jovanovic, U.J., Die Natur des Schlafes,
Fischer Vlg., Stuttgart, S. 12 (1973)
16. KALBFLEISCH, G.,
Elektroencephalographische, neurologische und
subjektive Befunde nach i.v. Gabe von Lormetazepam
Inauguraldissertation, München (1979)
17. KANTO, J.,
Benzodiazepines as oral premedicants
Brit. Journ. of Anaesth. 53, 1179 (1981)
18. KAPPELER, M.,
Dosisfindung Lorazepam, EEG und psychodiagnostische
Tests nach Lorazepam und Diazepam
Inaugural-Dissertation, München (1980)
19. KEIL, T.U.,
Ruhig und angstfrei in der Narkose
(Bericht vom Sertürner Workshop 6),
Fortschr. Med. 102, 54 (1984)
20. KEUBLER, W.,
Augenbewegungen, Kinn und Masseteraktivität
sowie Atemfrequenz im Nachtschlaf
Inaugural-Dissertation, München (1979)
21. KUGLER, J.,
Electroencephalographie in Klinik und Praxis
Gg. Thieme Vlg, Stuttgart (1966)
22. KUGLER, J.,
"K-Komplex", EEG/EMG, 4, 34-36 (1973)
23. KUGLER, J., LAUB, M.,
Lambdoid-Wellen (Rho-Wellen) im Schlaf,
in: Jovanovic, U.J., Die Natur des Schlafes,
Fischer Vlg., Stuttgart, S. 31-35 (1973)
24. KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.,
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Gg. Thieme Vlg., Stuttgart, 1972

25. LANGDON, D.E., HARLAU, J.R., BAILEY, R.L.,
Thrombophlebitis with Diazepam used intravenously
JAMA 223, 184 - 185 (1973)
26. LAUX, G.,
Einteilungs- und Differenzierungsmöglichkeiten
der Benzodiazepine
Fortschr. Med. 100: 2179-2186 (1982)
27. LOOMIS, A.L., HARVEY, E.N., HOBART, G.A.,
Cerebral states during sleep as studies by human
brain potentials
J. Experim. Psychol. 21, 127 (1973)
28. OCHS, H.R.,
Benzodiazepine - Bedeutung der Kinetik für die
Therapie
Klin. Wochenschr. 61, 213 (1983)
29. FÖLDINGER, W., SASTRE-Y-HERNANDEZ, M., FICHTE, K.,
Study with Lormetazepam as a Hypnotic in
General Practice
Neuropsychobiology 9, 135 (1983)
30. RECHTSCHAFFEN, A., KALES, A.,
A manual of standardized terminology, techniques
and scoring system for sleep stages of human sub-
jects
Bethesda, Maryland (1968)
31. SIEBKE, H., ELLERTSON, B.B., LIND, B.,
Reactions to intravenous injections of Diazepam
Brit. Journ. of Anaesth., 48, 1187-1189 (1976)
32. SUTTMANN, H., DOENICKE, A.,
Leitfaden für klinisch-experimentelle Unter-
suchungen zur Prüfung von Benzodiazepinderi-
vaten für anesthesiologische Zwecke an Pro-
benden und Patienten,
in: Doenicke, A., Ott, H., Lormetazepam,
(Anaesthes. und Intensivmed.) 133, S.4 (1980)
33. SUTTMANN, H., KUGLER, J., DOENICKE, A.,
Der Einfluß von Benzodiazepinen auf die Vigilanz
Anaesthesist 33, 531 (1981)
34. ULSAMER, B., DOENICKE, A., OTT, H., SUTTMANN, H.,
Präoperative Anxiolyse mit Lormetazepam
Anaesthesist, 32, 304 (1983)
35. VOLLMER, K.O.,
Zur pharmakokinetischen Differenzierung von
Benzodiazepinen
Fortschr. Med. 99, 829 (1981)

36. WECHSLER, D.,
Zahlensymbol-Test
Vlg. H. Huber, Bern (1964)
37. NEVER, R.,
Schlaf und circadiane Rhythmik
in: Herrer, G., Leutner, V., Schlaf und Pharmakon,
Schattauer Vlg., Stuttgart, S. 29 (1979)
38. WITTEK, L.,
Die lokale Verträglichkeit von Lormetazepam BC
(SHF 312 BC) im Vergleich mit Diazepam (Valium)
Inaugural-Dissertation, München (1985)
39. ZERSEN, D.v.,
Internationale Skalen für Psychiatrie
Berlin (1977)

An dieser Stelle danke ich herzlich

Herrn Professor Dr. A. D o e n i c k e für die
Überlassung des interessanten Themas und die Beratung
bei der Entstehung der Arbeit,

Herrn Professor Dr. J. K u g l e r für die Aus-
wertung des EEG,

Herrn Dr. H. S u t t m a n n für seine aufmunternde
Unterstützung

und Frau M. L a u b , die mit viel Geduld und In-
teresse die Durchführung der Arbeit mit Rat und Tat
unterstützte.

LEBENS LAUF

Am 1. Februar 1951 wurde ich, Tassilo Eisenstein, als Sohn des Werbekaufmannes Carl Eisenstein und seiner Ehefrau Hedwig Eisenstein, geb. Bärwald, in Frankfurt am Main geboren. Noch im selben Jahr übersiedelten meine Eltern nach Oberbayern.

Ich besuchte in München die Volksschule von 1957 bis 1961 und das Oskar-von-Miller-Gymnasium von 1961 bis zum erfolgreichen Abitur 1970. Von 1972 bis 1973 studierte ich im Anschluß an eine Bankkaufmannslehre zwei Semester Jura an der Universität München.

Zum Wintersemester 1973/74 begann ich in München an der Ludwig-Maximilians-Universität mit dem Studium der Humanmedizin. 1981 bestand ich das Staatsexamen und erhielt die Approbation als Arzt. Anschließend absolvierte ich meinen 15-monatigen Wehrdienst als Stabsarzt in Landsberg am Lech. Seit April 1983 bin ich als Assistenzarzt in der Neurochirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing tätig, die seit Mai 1984 in das neue Städtische Krankenhaus München-Bogenhausen übernommen wurde.

